

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-106371

(43) 公開日 平成11年(1999) 4月20日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 C 235/46  
A 6 1 K 31/15  
31/165  
31/215  
31/275

識別記号

F I  
C 0 7 C 235/46  
A 6 1 K 31/15  
31/165  
31/215  
31/275

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-177222

(22) 出願日 平成10年(1998) 6月24日

(31) 優先権主張番号 特願平9-179754

(32) 優先日 平 9 (1997) 7 月 4 日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000226998

日清製粉株式会社

東京都千代田区神田錦町 1 丁目 25 番地

(72) 発明者 井上 仁志

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡 5 丁目 3 番 1 号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 堀米 正人

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡 5 丁目 3 番 1 号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 木下 宣祐

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡 5 丁目 3 番 1 号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アシルヒドラゾン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 新規なアシルヒドラゾン誘導体及びその類縁体、並びに公知又は新規なアシルヒドラゾン誘導体又はその類縁体を有効成分とする医薬組成物の提供。

【解決手段】 次式: X-W-Y

(式中、Xは、ベンゼン環又はクロマン環を含む特定の基、Yは、置換又は非置換のフェニル基等の特定の基、Wは、-CONHN=CH-等の特定の含窒素スペーサー基) で示されるアシルヒドラゾン誘導体及びその類縁体、並びに当該化合物を有効成分とする医薬組成物。

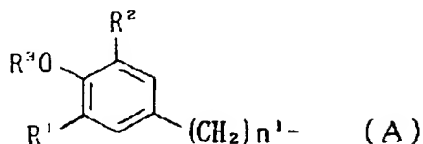
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 次式(I)：

X-W-Y

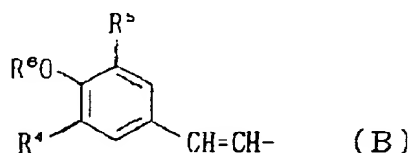
〔式中、Xは、次式(A)：

【化1】



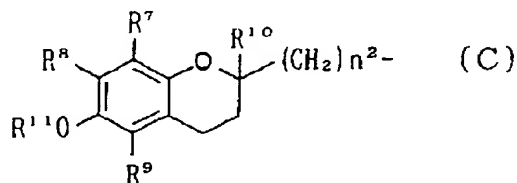
(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、同一又は異なって、C<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>3</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、n<sup>1</sup> は0～2を表す。)で示される基、次式(B)：

【化2】



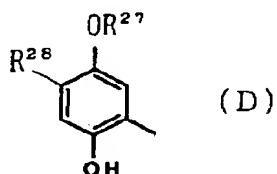
(式中、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は、同一又は異なって、C<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表す。)で示される基、次式(C)：

【化3】



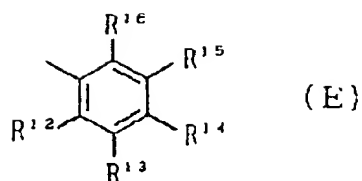
(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、及びR<sup>10</sup>は、同一又は異なって、C<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>11</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、n<sup>2</sup> は0～3を表す。)で示される基、又は次式(D)：

【化4】



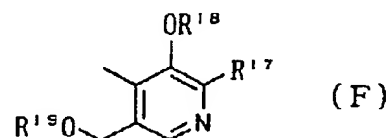
(式中、R<sup>27</sup>はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>28</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基又はC<sub>1-4</sub> -アルコキシ基を表す。)で示される基を表し；Yは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル基、C<sub>1-4</sub> -アルキル基、次式(E)：

【化5】



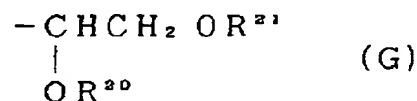
(式中、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub> -アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> -アルキル-カルボニルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基もしくはアミノ基(当該ピペラジノ基又はアミノ基中の窒素原子はC<sub>1-4</sub> -アルキル基、C<sub>5-8</sub> -シクロアルキル基及びC<sub>1-4</sub> -アルコキシ-カルボニルメチル基から選ばれる1又は2個の基で置換されていてもよい。)又は含窒素複素環置換-メチル基を表し、また、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>、又はR<sup>15</sup>とR<sup>16</sup>は共同して縮合6員環を形成してもよい。)で示される基、次式(F)：

【化6】



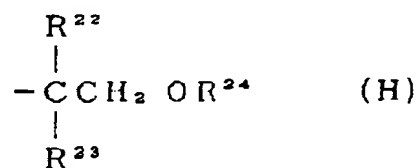
(式中、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表す。)で示される基、次式(G)：

【化7】



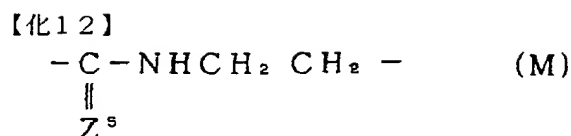
(式中、R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表す。)で示される基、又は次式(H)：

【化8】

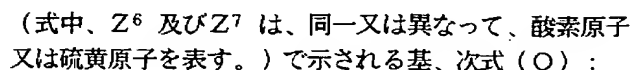


(式中、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>及びR<sup>24</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表す。)で示される基を表し；Wは、次式(J)：

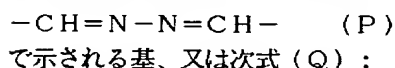
【化9】



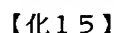
(式中、Z<sup>5</sup> は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(N)：

$$\begin{array}{c} \text{【化13】} \\ -\text{C}-\text{Z}^7-\text{N}=\text{CH}- \\ \parallel \\ \text{Z}^6 \end{array} \quad (\text{N})$$

$$\begin{array}{c} \text{—C—NH—Z}^9\text{—CH}_2\text{—} \\ \parallel \\ \text{Z}^8 \end{array} \quad (\text{O})$$

(式中、 $Z^8$  及び  $Z^9$  は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(P)：



で示される基、又は次式 (Q) :


$$\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ R^6O - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{CH}=\text{CH}- \end{array} \quad (B)$$

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は、同一又は異なって、 $C_{1-4}$ -アルキル基を表し、 $R^6$  は水素原子又は  $C_{1-4}$ -アルキル基を表す。) で示される基、次式 (C) :

【化18】

$$\begin{array}{c}
 R^7 \\
 | \\
 R^a - C_6H_2 - C(R^{10})(CH_2)^{n-2} - O - \\
 | \quad | \\
 R^{10}O \quad R^9
 \end{array}
 \quad (C)$$

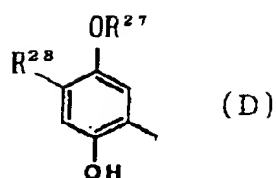
(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、同一又は異な  
 って、 $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $R^{11}$ は水素原子又は  
 $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $n^2$  は0~3を表す。)で  
 示される基、又は次式(D)：

【化19】

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{(CH}_2)_n- \end{array} \quad (\text{A})$$

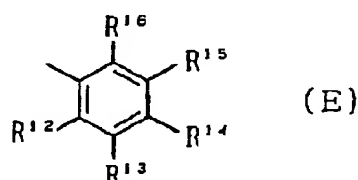
(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、 $C_{1-4}$  - アルキル基を表し、 $R^3$  は水素原子又は  $C_{1-4}$  - アルキル基を表し、 $n^1$  は 0~2 を表す。) で示される基、次式 (B) :

【化17】



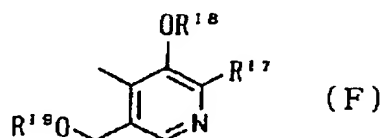
(式中、 $R^{27}$ は $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $R^{28}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基又は $C_{1-4}$  -アルコキシ基を表す。)で示される基を表し; Yは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル基、 $C_{1-4}$  -アルキル基、次式(E):

【化20】



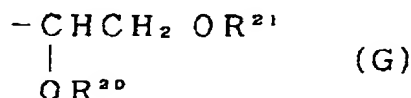
(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  -アルコキシ基、 $C_{1-4}$  -アルキル-カルボニルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基もしくはアミノ基(当該ピペラジノ基又はアミノ基中の窒素原子は $C_{1-4}$  -アルキル基、 $C_{5-8}$  -シクロアルキル基及び $C_{1-4}$  -アルコキシ-カルボニルメチル基から選ばれる1又は2個の基で置換されていてもよい。)又は含窒素複素環置換-メチル基を表し、また、 $R^{12}$ と $R^{13}$ 、又は $R^{15}$ と $R^{16}$ は共同して縮合6員環を形成してもよい。)で示される基、次式(F):

【化21】



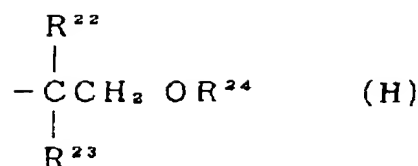
(式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。)で示される基、次式(G):

【化22】



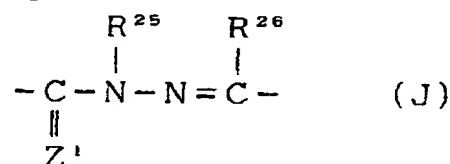
(式中、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は、同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。)で示される基、又は次式(H):

【化23】



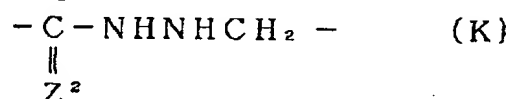
(式中、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 及び $R^{24}$ は、同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。)で示される基を表し; Wは、次式(J):

【化24】



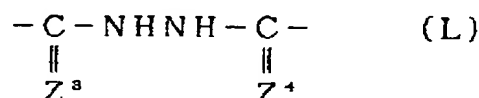
(式中、 $R^{25}$ 及び $R^{26}$ は、同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $Z^1$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(K):

【化25】



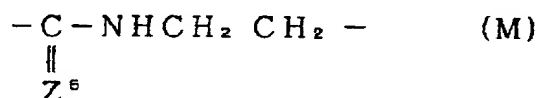
(式中、 $Z^2$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(L):

【化26】



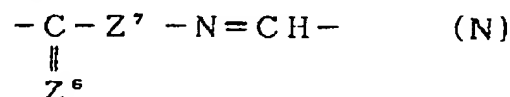
(式中、 $Z^3$ 及び $Z^4$ は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(M):

【化27】



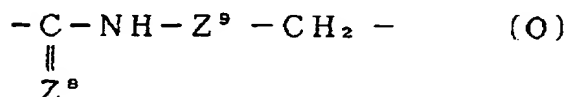
(式中、 $Z^5$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(N):

【化28】



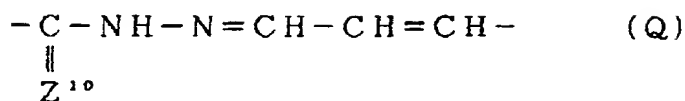
(式中、 $Z^6$ 及び $Z^7$ は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(O):

【化29】



(式中、 $Z^8$ 及び $Z^9$ は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(P):

$\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$  (P) で示される基、又は次式 (Q) :



(式中、 $\text{Z}^{10}$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。) で示される基を表す。但し、Xが3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基であり、Yがフェニル基又は2-ヒドロキシフェニル基であり、かつ、Wが $-\text{CONH}-\text{NHCO}-$ である場合を除く。) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】 前記式 (I') において、Wが前記式 (J) で示される基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】 前記式 (I') において、Wが前記式 (K) で示される基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】 前記式 (I') において、Xが前記式 (A) で示される基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】 前記式 (I') において、Xが前記式 (C) で示される基である請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

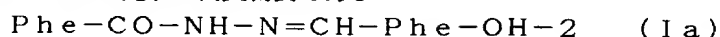
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アシルヒドラゾン誘導体及びその類縁体並びに医薬組成物、特にメイラード反応阻害薬及び抗活性酸素薬 (過酸化脂質生成抑制薬) に関するものである。

【0002】

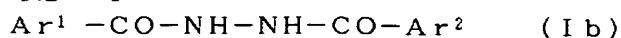
【従来の技術】近年、糖尿病合併症の発症要因の一つとしてグルコースによる蛋白質の変性が大きくクローズアップされている。これは、生体内で生じるメイラード反応に起因するものと考えられている。メイラード反応は、その初期段階として蛋白質のアミノ基がグルコースで非酵素的に糖化 (グリケーション) され、アマドリ (Amadori) 化合物が形成される。更にアマドリ化合物は他の蛋白質と反応して架橋を形成して、不溶性でプロテアーゼによる分解が困難な、蛍光を発する褐変物質である



(式中、Pheはフェニル基を表し、 $\text{Phe}-\text{OH}-2$ は2-ヒドロキシフェニル基を表す。) で示されるアシルヒドラゾン誘導体が抗結核剤イソニコチン酸ヒドラジドの関連化合物として記載され (薬学雑誌, 87 (1), 27-32 (1967))、次式 (Ib) :

【0006】

【化32】



(式中、 $\text{Ar}^1$ は3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロ

後期段階生成物 (AGE: Advanced Glycation End products) に至る (Science, 232, 1629 (1986))。メイラード反応は、健常者においてもみられる現象であるが、特に糖尿病患者において顕著におこる現象であり、例えばヘモグロビン、血清アルブミン、また、代謝速度が遅いかあるいは代謝されない蛋白質、結合組織のコラーゲンやエラスチン、ミエリン、眼球レンズクリスタリン等の蛋白質の変性をもたらす。この蛋白質の変性により、器官の機能低下や異常をもたらす、網膜症、腎症、心臓血管系障害、神経障害や白内障等の糖尿病の合併症を引き起こす原因の一つとなっていると考えられている。また、生体内メイラード反応は、老化の機序の一つと考えられており、加齢による疾患とも密接に関連するものと推測されている。従って、メイラード反応を阻害することは、糖尿病の各種合併症や老人性疾患等の疾患の治療に極めて有用であると考えられている。また、最近の研究では、メイラード反応にフリーラジカルが関与している可能性があるということが報告されている (J. Biol. Chem., 262 (35), 16969-16972 (1987))。

【0003】以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行われている。従来、メイラード反応阻害活性を有する化合物としては、種々のものが報告されている。例えば、特開昭62-142114号公報では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基 (ヒドラジン基) を有する化合物からなる二次グリコシル化最終生成物の生成を抑制する組成物が示唆されており、当該化合物としてアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジン及びリジンが開示されている。

【0004】一方、アシルヒドラゾン誘導体及びその類縁体としては、次式 (Ia) :

【0005】

【化31】

キシフェニル基を表し、 $\text{Ar}^2$ はフェニル基又は2-ヒドロキシフェニル基を表す。) で示されるアシルヒドラジン誘導体が有機材料の安定化剤として有用であることが報告されている (米国特許第3, 773, 830号明細書、特開昭49-35281号公報、特開昭51-14885号公報)。しかしながら、前記の化合物がメイラード反応阻害活性又は抗活性酸素活性を有するとの報告はない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、新規なアシルヒドラゾン誘導体及びその類縁体、並びに公知又は新規なアシルヒドラゾン誘導体又はその類縁体を有効成分とする医薬組成物、特にメイラード反応阻害薬及び抗活性酸素薬を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、以下の発明を包含する。

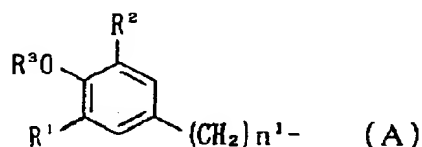
(1) 次式(I)：

X-W-Y

〔式中、Xは、次式(A)：

【0009】

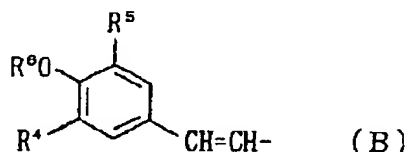
【化33】



【0010】(式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は、同一又は異なって、C<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>3</sup> は水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、n<sup>1</sup> は0~2を表す。)で示される基、次式(B)：

【0011】

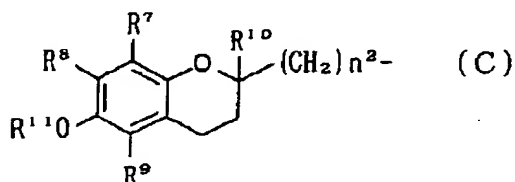
【化34】



【0012】(式中、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は、同一又は異なって、C<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>6</sup> は水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表す。)で示される基、次式(C)：

【0013】

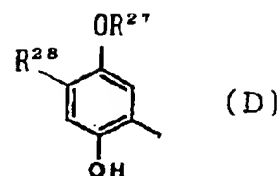
【化35】



【0014】(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、及びR<sup>10</sup>は、同一又は異なって、C<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>11</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、n<sup>2</sup> は0~3を表す。)で示される基、又は次式(D)：

【0015】

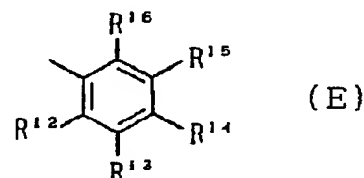
【化36】



【0016】(式中、R<sup>27</sup>はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表し、R<sup>28</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基又はC<sub>1-4</sub> -アルコキシ基を表す。)で示される基を表し；Yは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル基、C<sub>1-4</sub> -アルキル基、次式(E)：

【0017】

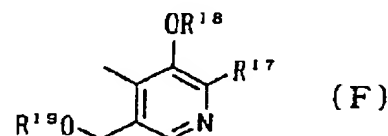
【化37】



【0018】(式中、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub> -アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> -アルキル-カルボニルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基もしくはアミノ基(当該ピペラジノ基又はアミノ基中の窒素原子はC<sub>1-4</sub> -アルキル基、C<sub>5-8</sub> -シクロアルキル基及びC<sub>1-4</sub> -アルコキシ-カルボニルメチル基から選ばれる1又は2個の基で置換されていてもよい。)又は含窒素複素環置換-メチル基を表し、また、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>、又はR<sup>15</sup>とR<sup>16</sup>は共同して縮合6員環を形成してもよい。)で示される基、次式(F)：

【0019】

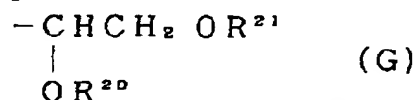
【化38】



【0020】(式中、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>及びR<sup>19</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表す。)で示される基、次式(G)：

【0021】

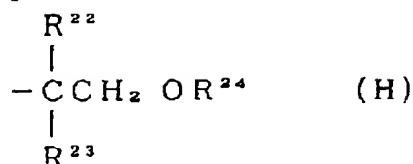
【化39】



【0022】(式中、R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はC<sub>1-4</sub> -アルキル基を表す。)で示される基、又は次式(H)：

【0023】

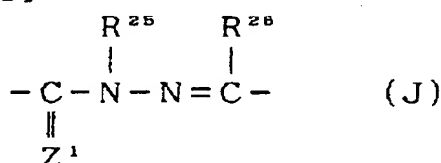
【化40】



【0024】(式中、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 及び $R^{24}$ は、同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。)で示される基を表し; Wは、次式(J):

【0025】

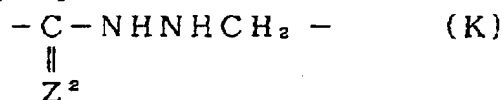
【化41】



【0026】(式中、 $R^{25}$ 及び $R^{26}$ は、同一又は異なって、水素原子又は $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、また、 $R^{26}$ は、前記式(E)中の $R^{16}$ と共同してトリメチレン基を形成してもよく、 $Z^1$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(K):

【0027】

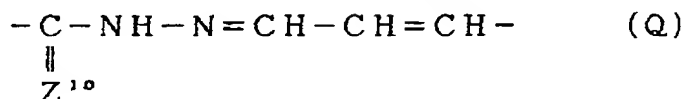
【化42】



【0028】(式中、 $Z^2$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(L):

【0029】

【化43】



【0038】(式中、 $Z^{10}$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基を表す。]で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【0039】(2)メイラード反応阻害薬である前記(1)に記載の医薬組成物。

(3)抗活性酸素薬である前記(1)に記載の医薬組成物。

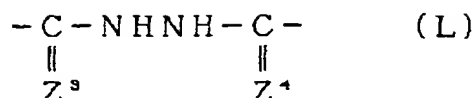
(4)次式(I'):

X-W-Y

[式中、Xは、次式(A):

【0040】

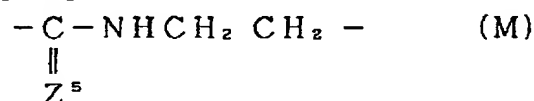
【化48】



【0030】(式中、 $Z^3$ 及び $Z^4$ は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(M):

【0031】

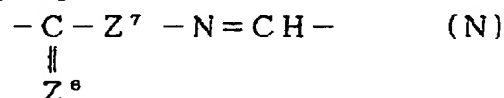
【化44】



【0032】(式中、 $Z^5$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(N):

【0033】

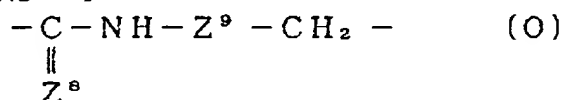
【化45】



【0034】(式中、 $Z^6$ 及び $Z^7$ は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(O):

【0035】

【化46】



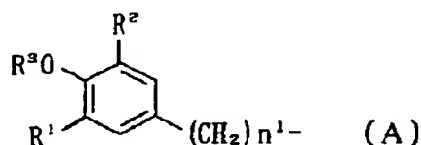
【0036】(式中、 $Z^8$ 及び $Z^9$ は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(P):

$-CH=N-N=CH-$  (P)

で示される基、又は次式(Q):

【0037】

【化47】

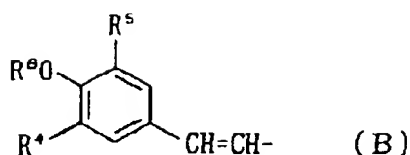


【0041】(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、 $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $R^3$ は水素原子又は $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $n^1$ は0~2を表す。)で示される基、次式(B):

【0042】

【化49】

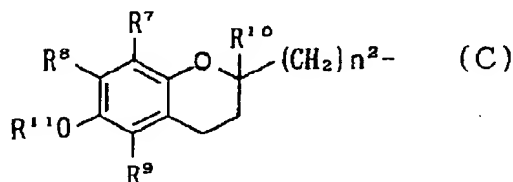




【0043】(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は、同一又は異なって、 $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $R^6$  は水素原子又は  $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。) で示される基、次式 (C) :

【0044】

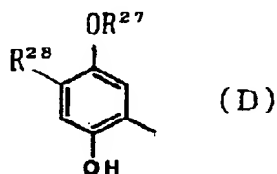
【化50】



【0045】(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、同一又は異なって、 $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $R^{11}$  は水素原子又は  $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $n^2$  は0~3を表す。) で示される基、又は次式 (D) :

【0046】

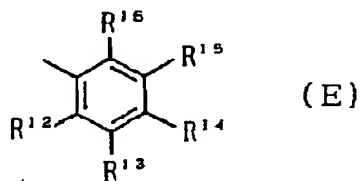
【化51】



【0047】(式中、 $R^{27}$  は  $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $R^{28}$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基又は  $C_{1-4}$  -アルコキシ基を表す。) で示される基を表し; Yは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル基、 $C_{1-4}$  -アルキル基、次式 (E) :

【0048】

【化52】

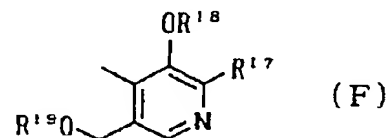


【0049】(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  -アルコキシ基、 $C_{1-4}$  -アルキル-カルボニルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基もしくはアミノ基 (当該ピペラジノ基又はアミノ基中の窒素原子は  $C_{1-4}$  -アルキル基、 $C_{5-8}$  -シクロアルキ

ル基及び  $C_{1-4}$  -アルコキシ-カルボニルメチル基から選ばれる1又は2個の基で置換されていてもよい。) 又は含窒素複素環置換-メチル基を表し、また、 $R^{12}$  と  $R^{13}$ 、又は  $R^{15}$  と  $R^{16}$  は共同して縮合6員環を形成してもよい。) で示される基、次式 (F) :

【0050】

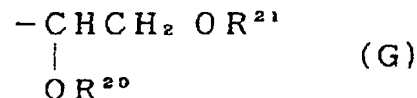
【化53】



【0051】(式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  及び  $R^{19}$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。) で示される基、次式 (G) :

【0052】

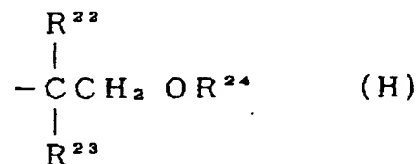
【化54】



【0053】(式中、 $R^{20}$  及び  $R^{21}$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。) で示される基、又は次式 (H) :

【0054】

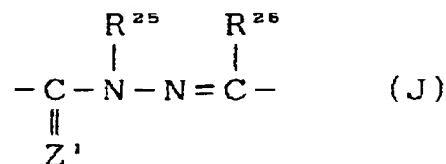
【化55】



【0055】(式中、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  及び  $R^{24}$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_{1-4}$  -アルキル基を表す。) で示される基を表し; Wは、次式 (J) :

【0056】

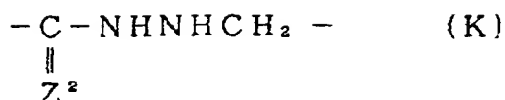
【化56】



【0057】(式中、 $R^{25}$  及び  $R^{26}$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_{1-4}$  -アルキル基を表し、 $Z^1$  は酸素原子又は硫黄原子を表す。) で示される基、次式 (K) :

【0058】

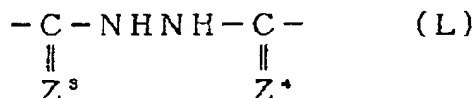
【化57】



【0059】(式中、 $\text{Z}^2$  は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(L):

【0060】

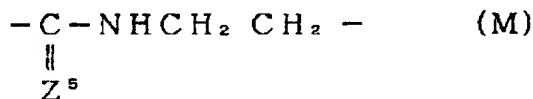
【化58】



【0061】(式中、 $\text{Z}^3$  及び $\text{Z}^4$  は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(M):

【0062】

【化59】



【0063】(式中、 $\text{Z}^5$  は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基を表す。但し、Xが3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基であり、Yがフェニル基又は2-ヒドロキシフェニル基であり、かつ、Wが-CONHNHCO-である場合を除く。】で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0069】(式中、 $\text{Z}^{10}$ は酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基を表す。但し、Xが3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基であり、Yがフェニル基又は2-ヒドロキシフェニル基であり、かつ、Wが-CONHNHCO-である場合を除く。】で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0070】(5)前記式(I')において、Wが前記式(J)で示される基である前記(4)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6)前記式(I')において、Wが前記式(K)で示される基である前記(4)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(7)前記式(I')において、Xが前記式(A)で示される基である前記(4)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

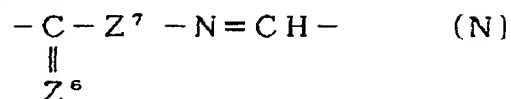
(8)前記式(I')において、Xが前記式(C)で示される基である前記(4)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0071】本明細書において、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル基、及び各置換基中の「 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

す。)で示される基、次式(N):

【0064】

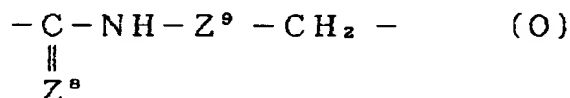
【化60】



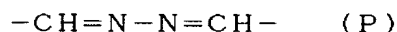
【0065】(式中、 $\text{Z}^6$  及び $\text{Z}^7$  は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(O):

【0066】

【化61】



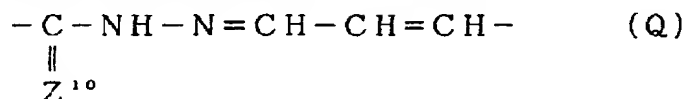
【0067】(式中、 $\text{Z}^8$  及び $\text{Z}^9$  は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を表す。)で示される基、次式(P):



で示される基、又は次式(Q):

【0068】

【化62】



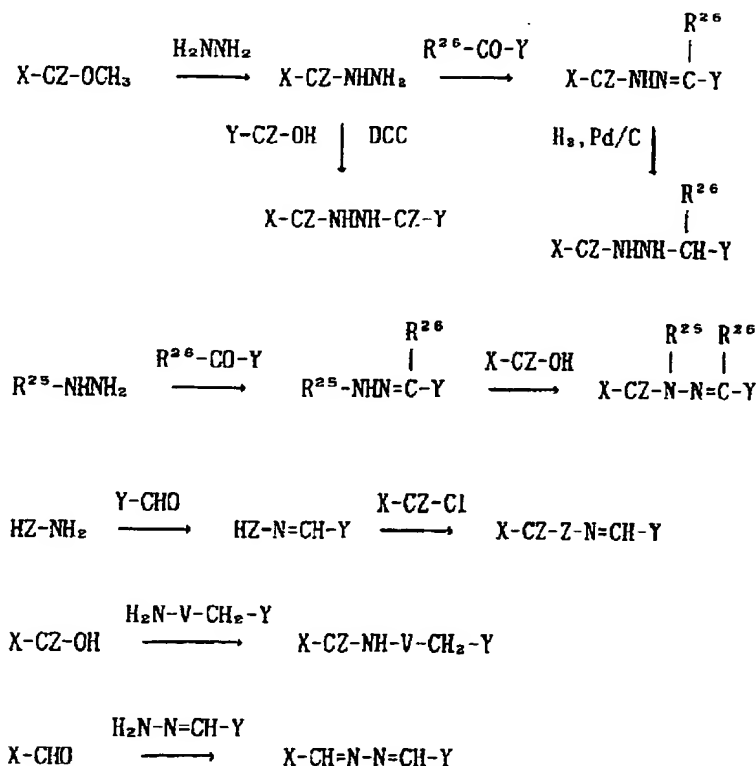
【0072】 $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシ基、及び各置換基中の「 $\text{C}_{1-4}$ -アルコキシ」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基が挙げられる。 $\text{C}_{5-8}$ -シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。本明細書において、含窒素複素環置換-メチル基とは、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、バーヒドロ-1, 4-ジアゼピノ基、イミダゾリジノ基、ピラゾリジノ基等の含窒素複素環基で置換されたメチル基を意味し、当該含窒素複素環基は、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル基等の置換基で置換されていてもよい。

【0073】 $\text{R}^{12}$ と $\text{R}^{13}$ 、又は $\text{R}^{15}$ と $\text{R}^{16}$ が共同して形成し得る縮合6員環としては、例えばベンゼン環、含窒素複素環(例えばピペリジン環)が挙げられる。前記式(I)においてWで表されるスペーサー基としては、前記式(J)又は(K)で示される基が好ましく、Xで表される基としては、前記式(A)又は(C)で示される基が好ましい。

【0074】前記式(I)で示される化合物のうち、Xが3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基であり、Yがフェニル基又は2-ヒドロキシフェニル基であり、かつ、Wが-CONHNHCO-である化合物以外は新規化合物である。前記式(I)で示される化合

物は、その有する官能基の種類によって、薬学的に許容される塩として用いることができるが、そのような塩としては、例えば、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

【0075】



【0077】(式中、X、Y、R<sup>25</sup>及びR<sup>26</sup>は前記と同義であり、Zは酸素原子又は硫黄原子を表し、Vはメチレン基、酸素原子、硫黄原子又はNHを表し、DCCはジシクロヘキシルカルボジイミドを表す。)

【0078】各反応で得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0079】前記式(Ⅰ)で示される化合物及びその薬学的に許容される塩(以下「アシルヒドラゾン誘導体(Ⅰ)」という。)は、医薬、特にメイラード反応阻害薬及び抗活性酸素薬として有用であり、特に、冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障、網膜症、凝固障害症、糖尿病性骨減少症等の糖尿病性合併症；アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、白内障、骨関節症、関節周囲硬直症、関節硬化症、老人性骨粗鬆症、アルツハイマー病等の老人性疾患；動脈硬化、冠動

【発明の実施の形態】前記式(Ⅰ)で示される化合物は、例えば、次の反応式で示される方法に従って製造することができる。

【0076】

【化63】

脈性心疾患、脳血管障害、肝不全、腎不全、白内障、網膜症、自己免疫疾患(例えばベーチェット病)等の活性酸素の生成が原因となる種々の疾患の治療に有用である。

【0080】また、アシルヒドラゾン誘導体(Ⅰ)の経口投与での急性毒性試験をSD系マラットを用いて行ったところ、2000mg/kgの経口投与で死亡例はなかった。このように、アシルヒドラゾン誘導体(Ⅰ)は極めて毒性が低く、安全性の高いものである。以下、アシルヒドラゾン誘導体(Ⅰ)の投与量及び製剤化について説明する。

【0081】アシルヒドラゾン誘導体(Ⅰ)はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及びヒトに投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でアシルヒドラゾン誘導体(Ⅰ)の重量として1mg~2000mgを、1日数回に分けての服用が適当である。

【0082】経口剤は、例えばデンブン、乳糖、白糖、

マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールが挙げられる。

【0083】崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80が挙げられる。滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0084】流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。また、アシルヒドラゾン誘導体(I)は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でアシルヒドラゾン誘導体(I)の重量として1日0.1~600mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。

【0085】この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

【0086】

【実施例】以下、参考例、実施例及び試験例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

参考例1 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(methyl 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoate) 25.04g (95mmol)及びヒドラジン水和物(hydrazine hydrate) 45.95ml (950mmol)を1-プロパノール 190mlに懸濁し、バス温140℃で加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチル 300mlを加えて、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物 18.44g(収率73%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 190-193℃)

PMR(CDC<sub>3</sub>, δ ppm): 7.57(2H, s), 7.37(1H, brs), 5.59(1H, s), 4.09(2H, brs), 1.45(18H, s)

【0087】参考例2 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide) 6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-酢酸メチル(methyl 6-acetoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetate) 32.68g (102mmol)及びヒドラジン水和物49.48ml (1020mmol)を1-プロパノール 204mlに溶かし、バス温110℃で4時間加熱還流した。溶媒を留去し、結晶を析出させ、その結晶をろ取した。ろ取した結晶を減圧下で乾燥し、標記化合物 14.95g(収率53%)を得た。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:クロロホルム=1:20溶出部を溶媒留去し、酢酸エチルを加えて結晶化し、減圧下で乾燥した。標記化合物4.34g(収率15%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 155-157℃)

PMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 8.96(1H, brs), 7.36(1H, s), 4.18(2H, brs), 2.62-2.44(2H, m), 2.35(1H, d, J=13.2Hz), 2.24(1H, d, J=13.2Hz), 2.05(3H, s), 2.02(3H, s), 1.97-1.90(4H, m), 1.80-1.72(1H, m), 1.29(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3274, 1650, 1539, 1458, 1243, 1101, 1023, 923

【0088】参考例3 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボヒドラジド(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbohydrazide)

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル(methyl 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylate) 3.06g (11.6mmol)及びヒドラジン水和物2.81ml (57.9mmol)を1-プロパノール 25mlに溶かし、バス温110℃で4時間加熱還流した。溶媒を留去し、結晶を析出させ、その結晶をろ取した。ろ取した結晶を減圧下で乾燥し、標記化合物 2.63g(収率86%)を得た。

(物性)

無色結晶

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.45(1H, brs), 7.43(1H, s), 4.22(2H, brs), 2.56-2.38(2H, m), 2.26-2.19(1H, m), 2.09(3H, s), 2.07(3H, s), 1.99(3H, s), 1.74-1.66(1H, m), 1.40(3H, s)

【0089】参考例4 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-ブチロヒドラジド(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-butyrohydrazide)

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-酪酸メチル(methyl 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-butyrate)3.06g(10mmol) 及びヒドラジン水溶液2.43ml(50mmol)を1-プロパノール 10ml に溶かし、バス温80℃で5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール:クロロホルム=1:20溶出部を溶媒留去し、酢酸エチルを加えて結晶化し、減圧下で乾燥した。標記化合物 2.83g (収率92%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp.112-113 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.90(1H, brs), 7.31(1H, s), 4.11(2H, brs), 2.53-2.51(2H, m), 2.05-1.98(1H, m), 1.76-1.43(6H, m), 1.16(3H, s)

【0090】参考例5 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-プロピオノヒドラジド(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-propionohydrazide)

参考例4と同様に処理して、標記化合物を得た(収率10%)。

(物性)

無色結晶(mp.89-91 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.97(1H, brs), 7.33(1H, s), 4.08(2H, brs), 2.54-2.51(2H, m), 2.23-1.98(1H, m), 1.83-1.66(4H, m), 1.15(3H, s)

【0091】参考例6 ベンズアルデヒドメチルヒドラゾン(benzaldehyde methylhydrazone)

ベンズアルデヒド 1.02ml(10mmol) 及びメチルヒドラジン 0.53ml(10mmol) をエタノール 20ml に加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3溶出部を溶媒留去し、標記化合物 1.21g (収率90%)を得た。

(物性)

無色油状物

【0092】参考例7 サリチルアルデヒドメチルヒドラゾン(salicylaldehyde methylhydrazone)

サリチルアルデヒド 1.07ml(10mmol) 及びメチルヒドラジン 0.53ml(10mmol) をエタノール 20ml に加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、標記化合物1.44g (収率96%)を得た。

(物性)

黄色油状物

PMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.67(1H, s), 7.17(1H, td, J=7.8, 1.5 Hz), 7.12(1H, dd, J=7.8, 1.5 Hz), 6.93(1H, d, J=8.3 Hz), 6.86(1H, td, J=7.3, 1.0 Hz), 2.98(3H, s)

【0093】参考例8 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドメチルヒドラゾン(2,4-dihydroxybenzaldehyde methylhydrazone)

参考例7と同様に処理して、標記化合物を得た(収率54%)。

(物性)

褐色結晶

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.58(1H, s), 9.47(1H, brs), 7.63(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.3 Hz), 6.99(1H, q, J=4.9 Hz), 6.25(1H, d, J=8.3, 2.4 Hz), 6.20(1H, d, J=2.4 Hz), 2.76(3H, d, J=4.9 Hz)

【0094】参考例9 o-バニリンメチルヒドラゾン(o-vanillin methylhydrazone)

o-バニリン(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド) 1.52g(10mmol) 及びメチルヒドラジン0.53ml(10mmol) をエタノール 20ml に加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1溶出部を溶媒留去し、結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.39g (収率77%)を得た。

(物性)

淡黄色結晶

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.33(1H, s), 7.64(1H, s), 7.45(1H, brs), 6.87(1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 6.82(1H, dd, J=6.4 Hz), 6.75(1H, t, J=7.8 Hz), 3.77(3H, s), 2.81(3H, s)

【0095】参考例10 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒドメチルヒドラゾン(4-(diethylamino)salicylaldehyde methylhydrazone)

4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド 1.93g(10mmol) 及びメチルヒドラジン 0.53ml(10mmol) をエタノール 20ml 及びメタノール 10ml の混合溶媒に加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2溶出部を溶媒留去し、標記化合物 1.40g (収率77%)を得た。

(物性)

褐色油状物

PMR(CDCI<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 11.40(1H, brs), 7.67(1H, s), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 6.21(1H, d, J=2.4Hz), 6.19(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 3.35(4H, q, J=7.2Hz), 2.92(3H, s), 1.17(6H, t, J=7.1Hz)

【0096】参考例11 5-ニトロサリチルアルデヒドメチルヒドラゾン(5-nitrosalicylaldehyde methylhydrazone)

5-ニトロサリチルアルデヒド 1.67g(10mmol)及びメチルヒドラジン 0.53ml(10mmol)をエタノール 20ml 及びメタノール 10ml の混合溶媒に加え、室温で24時間攪拌した。生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.72g (収率88%)を得た。

(物性)

黄色結晶

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12.42(1H, brs), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.86(1H, brq, J=3.9Hz), 7.73(1H, s), 6.98(1H, d, J=8.8Hz), 2.86(3H, d, J=4.4Hz)

【0097】参考例12 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒドオキシム(2,4-dihydroxybenzaldehyde oxime)

2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド 1.38g(10mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン 0.69g(10mmol)及び炭酸ナトリウム 1.06g(10mmol)をメタノール 20ml に加え、室温下で24時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチル100mlを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物1.14g(収率74%)を得た。

(物性)

淡褐色結晶

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 10.92(1H, s), 10.09(1H, s), 9.67(1H, s), 8.18(1H, s), 7.20(1H, d, J=9.3Hz), 6.31-6.28(2H, m)

【0098】参考例13 o-バニリンオキシム(o-vanillin oxime)

参考例12と同様に処理して、標記化合物を得た(収率77%)。

(物性)

無色結晶

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 11.31(1H, brs), 9.69(1H, brs), 8.32(1H, s), 7.06(1H, d, J=7.8Hz), 6.95(1H, d, J=7.8Hz), 6.80(1H, t, J=7.8Hz), 3.80(3H, s)

【0099】参考例14 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒドオキシム(4-(diethylamino)salicylaldehyde oxime)

4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド 3.87g(20mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン1.39g(20mmol)及び炭酸ナトリウム 2.12g(20mmol)をメタノール 40mlに加え、室温下で20時間攪拌し

た。溶媒を留去し、酢酸エチル100mlを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:クロロホルム=1:50溶出部を溶媒留去し、生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.34g (収率32%)を得た。

(物性)

無色結晶

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 10.74(1H, s), 10.00(1H, s), 8.13(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.8Hz), 6.20(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.09(1H, d, J=2.0Hz), 3.32(4H, q, J=6.8Hz), 1.09(6H, t, J=7.1Hz)

【0100】参考例15 5-ニトロサリチルアルデヒドオキシム(5-nitrosalicylaldehyde oxime)

5-ニトロサリチルアルデヒド 3.34g(20mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン1.39g(20mmol)及び炭酸ナトリウム 2.12g(20mmol)をメタノール 40ml に加え、室温下で20時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチル100mlを加え、水洗し、不溶物をろ取した。メタノールに溶かし、溶媒留去し、生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 2.19g (収率60%)を得た。

(物性)

黄色結晶

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 10.54(1H, s), 8.22(1H, d, J=3.4Hz), 8.21(1H, s), 7.73(1H, dd, J=9.3, 3.5Hz), 6.06(1H, d, J=9.3Hz)

【0101】参考例16 3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzohydrazide)

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(methyl 3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzoate) 6.91g(29mmol)及びヒドラジン水和物10.0ml及び1-プロパノール 100mlの混合液を10時間加熱還流した。溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物6.73g(収率97%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 240-243 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 9.53(1H, brs), 8.40(1H, brs), 7.51(2H, s), 4.35(2H, brs), 3.30(2H, sept, J=7.0Hz), 1.16(12H, d, J=7.0Hz)

【0102】参考例17 3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンヒドラジド(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionohydrazide)

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸メチル(methyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate) 10.46g(36mmol)及びヒドラジン水和物10.0ml及び1-プロパノール 100mlの混合液を10時間加熱還流した。溶媒を留去し、析出した結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物9.66g(収率

92%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 154-158 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 8.97(1H, brs), 6.90(2H, s), 6.69(1H, s), 4.14(2H, brs), 2.71-2.65(2H, m), 2.28-2.23(2H, m), 1.36(18H, s)

【0103】参考例18 3-(3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオノヒドラジド(3-(3,5-diisopropyl-4-hydroxyphenyl)propionohydrazide)

参考例17と同様に処理して、標記化合物を得た(収率100%)。

(物性)

無色結晶(mp. 101-104 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 8.95(1H, brs), 7.77(1H, brs), 6.77(2H, s), 4.13(2H, brs), 3.25(2H, sept, J=7.0 Hz), 2.71-2.65(2H, m), 2.29-2.21(2H, m), 1.13(12H, d, J=7.0Hz)

【0104】実施例1 ベンズアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(benzaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

参考例1で合成した化合物3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド 1.32g(5mmol)及びベンズアルデヒド 0.51ml(5mmol)をエタノール 10ml に溶かし、室温下で24時間攪拌した。溶媒を留去し、イソプロピルエーテルを加え、結晶を析出させ、その結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.09g(収率62%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 223 °C)

PMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.09(1H, brs), 8.36(1H, brs), 7.74(4H, m), 7.41-7.38(3H, m), 5.63(1H, s), 1.48(18H, s)  
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3620, 3412, 3200, 2958, 1643, 1555, 1437, 1364, 1308, 1239, 696

【0105】実施例2 4-フルオロベンズアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(p-fluorobenzaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

参考例1で合成した化合物3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド 0.53g(2mmol)及び4-フルオロベンズアルデヒド 0.22ml(2mmol)をエタノール 5mlに溶かし、室温下で5時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.63g(収率85%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 220 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.60(1H, brs), 8.46(1H, brs), 7.77(2H, m), 7.65(2H, s), 7.49(1H, s), 7.26(2H, t, J=8.8Hz), 1.43(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3620, 3510, 3230, 2956, 1646, 1606, 1558, 1

510, 1306, 1237, 1156, 1068, 834

【0106】実施例3~49

ベンズアルデヒド又は4-フルオロベンズアルデヒドを他のアルデヒド化合物又はケトン化合物に代える以外は実施例1又は2と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

【0107】実施例3 4-クロロベンズアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-chlorobenzaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 72%

(物性)

無色結晶(mp. 260-261 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.65(1H, brs), 8.45(1H, brs), 7.73(2H, d, J=7.3Hz), 7.65(2H, s), 7.50-7.48(3H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3618, 3216, 2958, 1642, 1539, 1241

【0108】実施例4 4-ブロモベンズアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-bromobenzaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 75%

(物性)

無色結晶(mp. 264-265 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.66(1H, s), 8.43(1H, s), 7.65-7.62(6H, m), 7.50(1H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3612, 3450, 3216, 2956, 1642, 1601, 1544, 1303, 1240, 1071

【0109】実施例5 4-ヒドロキシベンズアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(p-hydroxybenzaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 92%

(物性)

無色結晶(mp. 290-295 °C(dec.))

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.39(1H, brs), 9.85(1H, brs), 8.34(1H, brs), 7.62(2H, s), 7.54(2H, d, J=7.8Hz), 7.46(1H, s), 6.83(2H, d, J=7.8Hz), 1.43(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3620, 3380, 2960, 1636, 1604, 1558, 1518, 1436, 1313, 1275, 1239, 1170

【0110】実施例6 p-アニスアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(p-anisaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 81%

(物性)

無色結晶(mp. 244-246 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.46(1H, brs), 8.40(1H, s), 7.67(2H, s), 7.64(2H, d, J=6.8Hz), 7.46(1H, s), 7.00(2H, d, J=8.3Hz), 3.81(3H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3590, 3200, 2958, 1651, 1514, 1306, 1248, 1180, 1023, 840

【0111】実施例7 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-dimethylaminobenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 94%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 225-227 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.30(1H, s), 8.30(1H, s), 7.61(2H, s), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(1H, s), 6.75(2H, d, J=8.8Hz), 2.98(6H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3598, 3450, 3230, 2954, 1647, 1602, 1525, 1436, 1364, 1303, 1237, 1184

【0112】実施例8 4-ニトロベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-nitrobenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 75%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 284-287 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.91(1H, brs), 8.56(1H, brs), 8.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.98(2H, brd, J=7.3Hz), 7.68(2H, s), 7.57(1H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3618, 3425, 3214, 2958, 1645, 1520, 1344, 1239, 1155

【0113】実施例9 4-シアノベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-cyanobenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 85%

(物性)

無色結晶(mp. 274-275 °C)

PMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.30(1H, brs), 8.45(1H, brs), 7.82(2H, d, J=6.8Hz), 7.73(2H, brs), 7.68(2H, d, J=8.3Hz), 5.68(1H, s), 1.48(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3214, 2956, 1643, 1540, 1437, 1361, 1303, 1242

【0114】実施例10 4-フェニルベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-phenylbenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 82%

(物性)

無色結晶(mp. 268 °C)

PMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.04(1H, brs), 8.40(1H, brs), 7.82(2H, brs), 7.69(2H, brs), 7.66-7.61(4H, m), 7.46(2H, t, J=7.8Hz), 7.37(1H, t, J=7.3Hz), 5.64(1H, s), 1.49(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 1649, 1556, 1308, 1254, 1238, 1073, 770

【0115】実施例11 アセトフェノン3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(acetophenone 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 63%

(物性)

無色結晶(mp. 208 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.60(1H, s), 7.81(2H, brs), 7.62(2H, s), 7.47(1H, s), 7.40(3H, brs), 2.34(3H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3616, 3168, 2960, 1642, 1373, 1235, 760

【0116】実施例12 プロピオフェノン3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(propiofenone 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 72%

(物性)

無色結晶(mp. 181-182 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.65(1H, brs), 7.78(2H, brs), 7.59(2H, s), 7.46(1H, s), 7.39(3H, brs), 2.90(2H, q, J=7.3Hz), 1.43(18H, s), 1.10(3H, t, J=7.3Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3616, 2956, 1642, 1375, 1233, 768

【0117】実施例13 *n*-ブチロフェノン3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(*n*-butyrophenone 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 75%

(物性)

無色結晶(mp. 174-176 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.65(1H, brs), 7.78(2H, brs), 7.58(2H, s), 7.48(1H, s), 7.39(3H, brs), 2.89(2H, brt, J=7.8Hz), 1.54(2H, q, J=7.5Hz), 1.42(18H, s), 0.98(3H, t, J=7.3Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3614, 3450, 3174, 2962, 1640, 1448, 1377, 1314, 1234, 1120, 767, 693

【0118】実施例14 イソブチロフェノン3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(isobutyrophenone 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 49%

(物性)

無色結晶(mp. 124-125 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.06(1H, brs), 7.55(2H, t, J=7.3Hz), 7.51-7.48(2H, m), 7.34(2H, d, J=7.3Hz), 7.22(2H, brs), 2.92-2.88(1H, m), 1.31(18H, s), 1.12(6H, d, J=6.8Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 2958, 1666, 1506, 1434, 1238, 773, 708

【0119】実施例15 サリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン



(salicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 50%

(物性)

無色結晶(mp. 275-276 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.85(1H, s), 11.46(1H, s), 8.63(1H, s), 7.69(2H, s), 7.55(1H, s), 7.49(1H, d, J=6.8Hz), 7.28(1H, d, J=7.6Hz), 6.94-6.89(2H, m), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3600, 3222, 2962, 1645, 1550, 1361, 1307, 1275, 1238, 1152, 753

【0120】実施例16 3-ヒドロキシベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3-hydroxybenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 100%

(物性)

無色結晶(mp. 265-266 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.52(1H, brs), 9.56(1H, brs), 8.36(1H, s), 7.64(2H, s), 7.48(1H, s), 7.25-7.19(2H, m), 7.08(1H, d, J=7.8Hz), 6.81(1H, d, J=7.3Hz), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3592, 3400, 3230, 2968, 1646, 1557, 1242

【0121】実施例17 *o*-アニスアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(*o*-anisaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 35%

(物性)

無色結晶(mp. 250-251 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.59(1H, brs), 8.80(1H, brs), 7.89(1H, d, J=7.3Hz), 7.66(2H, s), 7.46(1H, s), 7.40(1H, t, J=7.6Hz), 7.09(1H, d, J=8.3Hz), 7.01(1H, brt), 3.88(3H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3594, 3450, 3246, 2958, 1656, 1607, 1553, 1436, 1366, 1304, 1253, 752

【0122】実施例18 *o*-アセチルサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(*o*-acetylsalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 79%

(物性)

無色結晶(mp. 246-248 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.61(1H, brs), 8.43(1H, brs), 7.83(1H, d, J=7.8Hz), 7.64(2H, s), 7.52(1H, s), 7.46(1H, t, J=7.3Hz), 7.35(1H, t, J=6.8Hz), 7.18(1H, d, J=7.8Hz), 2.41(3H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3582, 3192, 2956, 1754, 1652, 1553, 1363, 1306, 1243

【0123】実施例19 *o*-トルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(*o*-tolualdehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 86%

(物性)

無色結晶(mp. 257-258 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.58(1H, s), 8.72(1H, s), 7.84(1H, brd), 7.65(2H, s), 7.50(1H, s), 7.30-7.23(3H, m), 2.46(3H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3620, 3430, 3224, 2958, 1647, 1554, 1437, 1366, 1306, 1241, 758

【0124】実施例20 2-ニトロベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-nitrobenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 79%

(物性)

無色結晶(mp. 218-219 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.95(1H, s), 8.86(1H, s), 8.15(1H, brd), 8.06(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, brt), 7.67-7.64(3H, m), 7.54(1H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3626, 3250, 2956, 1651, 1527, 1346, 1302, 1238, 1160

【0125】実施例21 2-フルオロベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-fluorobenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 22%

(物性)

無色結晶(mp. 192-193 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.71(1H, s), 8.71(1H, s), 7.96(1H, brs), 7.67(2H, s), 7.51(1H, s), 7.48-7.44(1H, m), 7.30-7.24(2H, m), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3622, 3228, 2956, 1646, 1543, 1438, 1363, 1303, 1238, 759

【0126】実施例22 2-シアノベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-cyanobenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 42%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 200-201 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.98(1H, s), 8.83(1H, s), 8.14(1H, s), 7.88(1H, d, J=7.8Hz), 7.77(1H, t, J=7.6Hz), 7.68(2H, s), 7.59(1H, t, J=7.6Hz), 7.54(1H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3624, 3214, 2958, 2226, 1653, 1541, 1437, 1364, 1302, 1239, 1160, 766

【0127】実施例23  $\alpha$ -テトラロン3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン ( $\alpha$ -tetralone 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 75%

(物性)

無色結晶 (mp. 235-237 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 10.52 (1H, s), 8.06 (1H, brs), 7.62 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.29-7.18 (3H, m), 2.79-2.73 (4H, m), 1.89-1.85 (2H, m), 1.43 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3624, 3170, 2954, 1641, 1376, 1314, 1242, 1133, 762

【0128】実施例24 *o*-ヒドロキシアセトフェノン3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (*o*-hydroxyacetophenone 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 80%

(物性)

無色結晶 (mp. 218-219 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 13.42 (1H, brs), 11.14 (1H, brs), 7.65 (2H, s), 7.61 (1H, d, J=7.3Hz), 7.56 (1H, s), 7.31-7.26 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.44 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3600, 3250, 2956, 1640, 1603, 1522, 1435, 1302, 1154, 755

【0129】実施例25 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (2,4-dihydroxybenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 87%

(物性)

無色結晶 (mp. 261-264 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.64 (1H, s), 11.63 (1H, s), 9.87 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.49 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=8.3Hz), 6.35 (1H, d, J=8.8Hz), 6.31 (1H, s), 1.43 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3600, 3214, 2958, 1634, 1515, 1436, 1305, 1244

【0130】実施例26 2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (2,3-dihydroxybenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 61%

(物性)

無色結晶 (mp. 273-275 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.83 (1H, s), 11.37 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.68 (2H, s), 7.54 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=7.8Hz), 6.84 (1H, d, J=7.8Hz), 6.73 (1H, t, J=7.8Hz), 1.44 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3610, 3222, 2962, 1643, 1549, 1361, 1307, 1263, 1239, 732

【0131】実施例27 5-ニトロサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (5-nitrosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 74%

(物性)

無色結晶 (mp. 265-267 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.47 (1H, brs), 12.04 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (2H, s), 7.57 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.8Hz), 1.44 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3598, 2958, 1646, 1522, 1481, 1342, 1307, 1241

【0132】実施例28 2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 84%

(物性)

無色結晶 (mp. 283-284 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.83 (1H, s), 10.83 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.68 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=2.5Hz), 6.91-6.83 (2H, m), 3.74 (3H, s), 1.44 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3614, 3238, 2962, 1644, 1551, 1496, 1268, 1240, 1159, 1039

【0133】実施例29 5-クロロサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (5-chlorosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 78%

(物性)

無色結晶 (mp. 276-277 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.95 (1H, s), 11.43 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.68 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=6.8Hz), 6.94 (1H, d, J=8.8Hz), 1.44 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3616, 3210, 2960, 1642, 1544, 1481, 1343, 1310, 1273, 1239

【0134】実施例30 5-ブロモサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (5-bromosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazon e)

収率: 72%

(物性)

無色結晶 (mp. 279-280 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.94 (1H, s), 11.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=1.5Hz), 7.68 (2H, s), 7.57 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.3Hz), 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 1.44 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3614, 3206, 2

958, 1639, 1543, 1477, 1340, 1300, 1237, 1241

【0135】実施例31 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 98%

(物性)

無色結晶(mp. 280-281 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.78(1H, s), 11.73(1H, s), 8.53(1H, s), 7.67(2H, s), 7.52(1H, s), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 6.52-6.49(2H, m), 3.78(3H, m), 1.43(18H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3586, 3230, 2964, 1649, 1638, 1609, 1576, 1511, 1436, 1362, 1292, 1240, 1164, 1143, 1029

【0136】実施例32 2, 5-ジヒドロキシベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2,5-dihydroxybenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 62%

(物性)

無色結晶(mp. 229-232 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.74(1H, s), 10.57(1H, s), 8.92(1H, s), 8.54(1H, s), 7.67(2H, s), 7.52(1H, s), 6.91(1H, s), 6.76-6.72(2H, m), 1.44(18H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3610, 3222, 2958, 1644, 1550, 1492, 1438, 1366, 1309, 1240, 1156

【0137】実施例33 *o*-バニリン3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(*o*-vanillin 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 95%

(物性)

無色結晶(mp. 282-283 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.83(1H, s), 11.22(1H, s), 8.63(1H, s), 7.68(2H, s), 7.54(1H, s), 7.10(1H, d, J=7.8Hz), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 6.86(1H, t, J=8.1Hz), 3.82(3H, s), 1.44(18H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3578, 3236, 2964, 1646, 1540, 1461, 1246, 735

【0138】実施例34 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-(diethylamino)salicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 81%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 235-236 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.59(1H, s), 11.53(1H, s), 8.41(1H, s), 7.65(2H, s), 7.48(1H, s), 7.15(1H, d, J=8.8Hz), 6.25(1H, d, J=8.3Hz), 6.12(1H, s), 3.36(4H, q, J=6.4Hz), 1.4

4(18H, s), 1.12(6H, t, J=6.8Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3620, 3228, 1632, 1599, 1521, 1355, 1303, 1245, 1135

【0139】実施例35 3, 5-ジクロロサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3,5-dichlorosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 62%

(物性)

無色結晶(mp. 298 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.66(1H, s), 12.23(1H, s), 8.56(1H, s), 7.70(2H, s), 7.62(1H, s), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 1.44(18H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3616, 3418, 3218, 2960, 1641, 1539, 1452, 1306, 1239

【0140】実施例36 3, 5-ジニトロサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3,5-dinitrosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 88%

(物性)

黄色結晶(mp. 269-270 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.44(1H, brs), 8.79(2H, brs), 8.76(1H, s), 7.72(2H, s), 7.65(1H, s), 1.44(18H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3565, 2965, 1680, 1620, 1535, 1345, 1225

【0141】実施例37 2-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-hydroxy-1-naphthaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 85%

(物性)

淡褐色結晶(mp. >300°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.96(1H, s), 11.94(1H, s), 9.48(1H, s), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, t, J=9.0Hz), 7.74(2H, s), 7.61-7.56(2H, m), 7.40(1H, t, J=7.6Hz), 7.23(1H, d, J=8.8Hz), 1.46(18H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3612, 3188, 2958, 1640, 1602, 1329, 1242

【0142】実施例38 2, 4, 6-トリヒドロキシベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2,4,6-trihydroxybenzaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 39%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 200 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.60(1H, s), 11.11(2H, brs), 9.72(1H, brs), 8.80(1H, s), 7.67(2H, s), 7.50(1H, brs), 5.84(2H, s), 1.43(18H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3616, 3225, 2962, 1640, 1614, 1525, 1463, 1239, 1156, 1045, 828

【0143】実施例39 4, 6-ジメトキシサリチル

アルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4, 6-dimethoxysalicylaldehyde 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 90%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 303 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.55(1H, s), 11.75(1H, s), 8.83(1H, s), 7.68(2H, s), 7.53(1H, s), 6.13(2H, s), 3.84(3H, s), 3.79(3H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3600, 2960, 1634, 1604, 1437, 1343, 1241, 1213, 1156

【0144】実施例40 2-メチルアミノベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-methylaminobenzaldehyde 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 28%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 303 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.56(1H, s), 8.51(1H, s), 8.41(1H, brq,  $J=4.4$ Hz), 7.68(2H, s), 7.50(1H, s), 7.26-7.20(2H, m), 6.69(1H, d,  $J=8.3$ Hz), 6.63(1H, t,  $J=7.8$ Hz), 2.93(3H, d,  $J=4.4$ Hz), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3618, 3425, 3208, 2964, 1640, 1599, 1555, 1418, 1370, 1304, 1241, 1117, 706

【0145】実施例41 8-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(8-formyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 69%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 301-302 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.50(1H, s), 8.47(1H, s), 8.45(1H, brs), 7.67(2H, s), 7.48(1H, s), 7.00(1H, d,  $J=7.3$ Hz), 6.90(1H, d,  $J=7.3$ Hz), 6.47(1H, t,  $J=7.6$ Hz), 3.45(2H, m), 2.77(2H, m), 1.87(2H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3612, 3425, 3222, 2954, 1637, 1607, 1556, 1518, 1429, 1366, 1303, 1240

【0146】実施例42 2, 3-ジメトキシ-6-ホルミル-5-メチルヒドロキノン3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2, 3-dimethoxy-6-formyl-5-methylhydroquinone 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 71%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 272-275 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.17(1H, s), 11.80(1H, s), 8.80(1H, s), 8.21(1H, s), 7.68(2H, s), 7.54(1H, s), 3.83(3H,

s), 3.81(3H, s), 2.23(3H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3541, 3221, 2954, 1639, 1602, 1552, 1425, 1392, 1285, 1239, 1197, 1140, 1108, 1059, 1024

【0147】実施例43 ピリドキサル3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(pyridoxal 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 86%

(物性)

無色結晶(mp. >300°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.82(1H, brs), 12.51(1H, s), 8.95(1H, s), 8.05(1H, s), 7.75(2H, s), 7.67(1H, s), 5.57(1H, brs), 4.69(2H, s), 2.51(3H, s), 1.45(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3433, 3211, 2968, 1645, 1600, 1539, 1435, 1402, 1361, 1303, 1260, 1237, 1218, 1163, 1121, 1017, 703

【0148】実施例44 2-ピコリンアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-picolinaldehyde 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 92%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 209-210 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.80(1H, brs), 8.61(1H, d,  $J=4.9$ Hz), 8.49(1H, brs), 7.97(1H, brs), 7.86(1H, t,  $J=7.1$ Hz), 7.67(2H, s), 7.54(1H, s), 7.39(1H, t,  $J=6.1$ Hz), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3620, 3450, 3220, 2958, 1651, 1553, 1437, 1307, 1240, 1164, 1079, 778

【0149】実施例45 ニコチンアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(nicotinaldehyde 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 96%

(物性)

無色結晶(mp. 224 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.76(1H, brs), 8.84(1H, brs), 8.59(1H, d,  $J=3.9$ Hz), 8.52(1H, brs), 8.12(1H, brs), 7.66(2H, s), 7.53(1H, s), 7.47(1H, t,  $J=6.1$ Hz), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3618, 3425, 3208, 2964, 1640, 1599, 1555, 1418, 1370, 1304, 1241, 1117, 706

【0150】実施例46 イソニコチンアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(isonicotinaldehyde 3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 96%

(物性)

無色結晶(mp. >300°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.85(1H, brs), 8.63(2H, d,  $J=5.4$ Hz), 8.45(1H, brs), 7.67(2H, s), 7.64(2H, brs), 7.54(1H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3622, 3400, 3194, 2954, 1640, 1599, 1550, 1

361, 1307, 1244

【0151】実施例47 2-フルアルデヒド3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (2-furaldehyde 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 100%

(物性)

無色結晶(mp. 233-235 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.52(1H, brs), 8.36(1H, brs), 7.79(1H, brs), 7.63(2H, brs), 7.47(1H, brs), 6.87(1H, brs), 6.61(1H, brs), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3607, 3204, 2958, 1633, 1549, 1436, 1335, 1304, 1238, 1162, 1063, 1015, 941, 743, 700

【0152】実施例48 ピロール-2-カルバルデヒド3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (pyrrole-2-carbaldehyde 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 37%

(物性)

無色結晶(mp. 275-280 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.48(1H, brs), 11.25(1H, brs), 8.27(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 7.61(2H, s), 7.42(1H, s), 6.88(1H, s), 6.44(1H, s), 6.12(1H, d,  $J=2.4$ Hz), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3631, 3441, 3212, 2955, 1634, 1606, 1551, 1437, 1357, 1307, 1238, 1141, 1065, 890, 729

【0153】実施例49 2-チオフェンアルデヒド3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (2-thiophenaldehyde 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 85%

(物性)

無色結晶(mp. 237-238 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.52(1H, brs), 8.70(1H, brs), 7.63(3H, brs), 7.47(1H, brs), 7.40(1H, brs), 7.12(1H, brs), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3610, 3239, 2958, 1647, 1556, 1437, 1366, 1325, 1303, 1234, 700

【0154】実施例50 ベンズアルデヒドN-メチル-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (benzaldehyde N-methyl-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

参考例6で合成した化合物ベンズアルデヒドメチルヒドラゾン 1.21g(9.0mmol) 及び3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 2.26g(9.0mmol) を塩化メチレン 20ml に加え、攪拌した。この溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) 2.23g(10.8mmol) を加

え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を溶媒留去し、生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 2.02g (収率61%) を得た。

【0155】(物性)

無色結晶(mp. 245-246 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 7.98(1H, s), 7.61-7.57(2H, m), 7.51(2H, s), 7.42(1H, s), 7.37-7.34(3H, m), 3.48(3H, s), 1.41(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3585, 2954, 1643, 1608, 1471, 1408, 1345, 1314, 1238, 1069, 958, 883, 756, 685

【0156】実施例51 サリチルアルデヒドN-メチル-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (salicylaldehyde N-methyl-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

参考例7で合成した化合物サリチルアルデヒドメチルヒドラゾン 1.44g(9.6mmol) 及び3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 2.40g(9.6mmol) を塩化メチレン 20ml に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 2.37g(11.5mmol) を加え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を溶媒留去し、*n*-ヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 2.36g (収率: 64%) を得た。

【0157】(物性)

無色結晶(mp. 242-243 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.04(1H, brs), 8.16(1H, s), 7.47(1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.42(3H, s), 7.20(1H, t,  $J=7.8$ Hz), 6.84-6.79(2H, m), 3.48(3H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3585, 2954, 1645, 1619, 1600, 1475, 1409, 1343, 1312, 1229, 1072, 961, 891, 760, 702, 685

【0158】実施例52 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドN-メチル-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (2,4-dihydroxybenzaldehyde N-methyl-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

参考例8で合成した化合物2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドメチルヒドラゾン 0.83g(5mmol) 及び3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 1.25g(5mmol) をジオキサン20ml 及び塩化メチレン20ml の混合溶媒に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 1.24g(6mmol) を加え、24時間攪拌した。析出物をメタノールに懸濁し、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.14g (収率57%) を得た。

【0159】(物性)

淡褐色結晶(mp. 299-301 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.07(1H, brs), 9.76(1H, s), 8.06(1H, s), 7.38(3H, s), 7.26(1H, d,  $J=8.8$ Hz), 6.26(1H, dd,  $J=8.3, 2.0$ Hz), 6.18(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 3.44(3H, s), 1.39(18H,

s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3579, 3142, 2967, 1614, 1587, 1479, 1411, 1399, 1342, 1311, 1244, 1174, 1076, 986, 800

【0160】実施例53 *o*-バニリン*N*-メチル-3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (*o*-vanillin *N*-methyl-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

参考例9で合成した化合物*o*-バニリンメチルヒドラゾン 1.39g (7.7mmol) 及び3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 1.93g (7.7mmol) を塩化メチレン 20ml に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 1.91g (9.2mmol) を加え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を溶媒留去し、イソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.91g (収率60%)を得た。

【0161】(物性)

無色結晶 (mp. 154-155 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.66(1H, brs), 8.14(1H, s), 7.43(2H, s), 7.42(1H, s), 7.08(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.93(1H, dd,  $J=8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 6.74(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.77(3H, s), 3.48(3H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3543, 2955, 2911, 1650, 1574, 1470, 1406, 1332, 1249, 1115, 1095, 1069, 974, 727

【0162】実施例54 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド*N*-メチル-3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (4-(diethylamino)salicylaldehyde *N*-methyl-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

参考例10で合成した化合物4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒドメチルヒドラゾン 1.40g (6.3mmol) 及び3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 1.58g (6.3mmol) を塩化メチレン 20ml に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 1.57g (7.6mmol) を加え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を溶媒留去し、酢酸エチル及び*n*-ヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.29g (収率45%)を得た。

【0163】(物性)

淡褐色結晶 (mp. 110 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.96(1H, brs), 8.02(1H, s), 7.36(2H, s), 7.34(1H, s), 7.20(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.19(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.95(1H, s), 3.44(3H, s), 3.31(4H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.40(18H, s), 1.08(6H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ )

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3553, 2966, 1624, 1522, 1474, 1402, 1338, 1239, 1131, 1072, 667

【0164】実施例55 5-ニトロサリチルアルデヒド

*N*-メチル-3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン (5-nitrosalicylaldehyde *N*-methyl-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzone)

参考例11で合成した化合物5-ニトロサリチルアルデヒドメチルヒドラゾン 1.72g (8.8mmol) 及び3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 2.21g (8.8mmol) を塩化メチレン 20ml、ジオキサン 10ml 及びジメチルホルムアミド 10ml の混合溶媒に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 2.18g (10.6mmol) を加え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を溶媒留去し、イソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.05g (収率28%)を得た。

【0165】(物性)

淡黄色結晶 (mp. 257-259 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.50(1H, brs), 8.38(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 8.21(1H, s), 8.10(1H, dd,  $J=9.3, 2.9\text{Hz}$ ), 7.48(2H, s), 7.46(1H, s), 7.04(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.50(3H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3586, 3090, 2955, 1662, 1627, 1524, 1467, 1340, 1309, 1073, 645

【0166】実施例56 *N'*-(2-ヒドロキシベンジル)-3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド (*N'*-(2-hydroxybenzyl)-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

実施例15で合成した化合物サリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 1.47g (4mmol) 及び 5%Pd/C 0.15g をメタノール 20ml に加え、18時間接触還元した。触媒をセライトろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール:クロロホルム=1:33溶出部を溶媒留去し、結晶を析出させ、その結晶をろ取した。ろ取した結晶を減圧下で乾燥し、標記化合物 0.95g (収率64%)を得た。

【0167】(物性)

無色結晶 (mp. 185-186 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.00(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 9.73(1H, s), 7.58(2H, s), 7.37(1H, s), 7.18(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.09(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.79(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.74(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.42(1H, q,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.93(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.40(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3633, 3274, 3206, 2956, 1635, 1542, 1485, 1433, 1319, 1262, 1161, 761, 699

【0168】実施例57 *N'*-(2, 4-ジヒドロキシベンジル)-3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド (*N'*-(2, 4-dihydroxybenzyl)-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

実施例25で合成した化合物2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ

ベンゾイルヒドラゾン 1.54g(4mmol) 及び 5%Pd/C 0.15g をメタノール 20ml に加え、24時間接触還元した。触媒をセライトろ去し、溶媒を留去し、結晶を析出させ、その結晶をろ取した。ろ取した結晶を減圧下で乾燥し、標記化合物 0.44g (収率28%)を得た。

【0169】(物性)

無色結晶(mp.226-229 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 9.97 (1H, d, J=3.9Hz), 9.56 (1H, s), 9.09 (1H, s), 7.58 (2H, s), 7.36 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.3Hz), 6.26 (1H, d, J=2.5Hz), 6.15 (1H, d, J=8.3, 2.5Hz), 5.25 (1H, brd), 3.80 (1H, d, J=4.9Hz), 1.40 (18H, s)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3627, 3264, 3066, 2955, 2345, 1633, 1612, 1551, 1430, 1320, 1238, 1180, 1123, 978, 848

【0170】実施例58 N-フェネチル-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (N-phenethyl-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzamide)

3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 1.25g(5mmol) 及びフェネチルアミン 0.63ml(5mmol) を塩化メチレン 10ml に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 1.24g(6mmol) を加え、12時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を溶媒留去し、生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.30g (収率17%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp.198-202 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 8.31(1H, brt, J=5.4Hz), 7.56(2H, s), 7.32-7.17(6H, m), 3.44(2H, dt, J=6.8, 6.8Hz), 2.83(2H, t, J=7.3Hz), 1.40(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3616, 3435, 3250, 2956, 1629, 1542, 1434, 1329, 1238, 700

【0171】実施例59 N-(2-ヒドロキシフェネチル)-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (N-(2-hydroxyphenethyl)-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzamide)

3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 1.13g(4.5mmol) 及び2-ヒドロキシフェネチルアミン 0.62g(4.5mmol) をジメチルホルムアミド 9ml に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 0.93g(4.5mmol) を加え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部を溶媒留去し、減圧下で乾燥し、標記化合物0.76g(収率46%)を得た。

【0172】(物性)

無色不定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 9.33(1H, s), 8.30(1H, brt, J=4.9Hz), 7.58(2H, s), 7.28(1H, s), 7.07(1H, d, J=7.3Hz), 7.01(1H, t, J=7.6Hz), 6.80(1H, d, J=7.8Hz), 6.71(1H, t, J=7.3Hz), 3.41(2H, brq, J=6.8Hz), 2.78(2H, brt, J=7.3Hz), 1.41(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3627, 3381, 2957, 1634, 1538, 1456, 1434, 1361, 1316, 1239, 753

【0173】実施例60 ベンズアルデヒド O-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルオキシム (benzaldehyde O-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyloxime)

3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルクロリド 0.54g(2mmol)、 $\alpha$ -ベンズアルドキシム 0.24g(2mmol) 及びピリジン 0.16ml(2mmol) をエーテル 4ml に加え、3時間攪拌した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3溶出部を溶媒留去し、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.04g (収率6%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp.159-161 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 8.86(1H, s), 7.88(1H, s), 7.86(2H, s), 7.82(2H, d, J=7.8Hz), 7.56-7.50(3H, m), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3566, 2959, 1739, 1598, 1428, 1308, 1216, 1093, 919, 890, 749, 683

【0174】実施例61~65

$\alpha$ -ベンズアルドキシムを他のアルドキシム化合物に代える以外は実施例60と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例61 サリチルアルデヒド O-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルオキシム (salicylaldehyde O-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyloxime)

収率: 46%

(物性)

無色結晶(mp.167-168 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 10.30(1H, s), 8.93(1H, s), 7.88(1H, s), 7.86(2H, s), 7.73(1H, d, J=7.8Hz), 7.37(1H, t, J=7.6Hz), 6.98(1H, d, J=8.3Hz), 6.93(1H, t, J=7.3Hz), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3588, 2960, 1738, 1611, 1432, 1301, 1269, 1213, 1109, 1086, 951, 892, 747, 706

【0175】実施例62 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド O-3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルオキシム (2, 4-dihydroxybenzaldehyde O-3, 5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyloxime)

収率: 45%

(物性)

無色結晶(mp. 167-170 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10.16(1H, s), 10.05(1H, s), 8.78(1H, s), 7.83(3H, s), 7.53(1H, d, J=8.3Hz), 6.38(1H, s), 6.37(1H, d, J=8.3Hz), 1.43(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3579, 3383, 2955, 1717, 1630, 1609, 1519, 1428, 1301, 1207, 1116, 946, 848, 703

【0176】実施例63 o-バニリン O-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルオキシム(o-vanillin O-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyloxime)  
収率: 19%

(物性)

無色不定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.44(1H, s), 8.03(1H, s), 7.94(1H, s), 7.93(2H, s), 7.38(1H, d, J=7.8Hz), 7.27(1H, t, J=7.8Hz), 7.15(1H, d, J=7.8Hz), 3.77(3H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3610, 3428, 2959, 1731, 1713, 1479, 1438, 1303, 1279, 1228, 1190, 1169, 1110, 976, 783

【0177】実施例64 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド O-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルオキシム(4-(diethylamino)salicylaldehyde O-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyloxime)

収率: 75%

(物性)

黄色不定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.90(1H, s), 8.72(1H, s), 7.83(2H, s), 7.80(1H, s), 7.43(1H, d, J=9.3Hz), 6.29(1H, dd, J=9.3, 2.0Hz), 6.16(1H, d, J=2.0Hz), 3.37(4H, q, J=6.8Hz), 1.43(18H, s), 1.14(6H, t, J=7.1Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3619, 3400, 2970, 1735, 1634, 1593, 1518, 1297, 1219, 1133, 1099, 942

【0178】実施例65 5-ニトロサリチルアルデヒド O-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルオキシム(5-nitrosalicylaldehyde O-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyloxime)

収率: 16%

(物性)

無色結晶(mp. 152-154 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.86(1H, s), 8.60(1H, d, J=2.9Hz), 8.30(1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 8.18(1H, s), 8.05(1H, s), 7.95(2H, s), 7.62(1H, d, J=8.8Hz), 1.44(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3577, 3430, 2966, 1721, 1533, 1413, 1352, 1305, 1216, 1095, 979, 839

【0179】実施例66 N-ベンジルオキシ-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド(N-benzoyloxy-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzamide)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 2.50g(10mmol)及びO-ベンジルヒドロキシルアミン 1.23g(10mmol)を塩化メチレン 20ml に加え、攪拌した。この

溶液に、DCC 2.48g(12mmol)を加え、4時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:クロロホルム=1:50溶出部を溶媒留去し、生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 2.00g(収率56%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 158-159 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.54(1H, brs), 7.53(2H, s), 7.47-7.33(6H, m), 4.90(2H, s), 1.39(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3619, 3443, 3146, 2955, 1635, 1524, 1434, 1332, 1238, 1163, 1045, 954, 744, 703

【0180】実施例67 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドサリチリデンヒドラゾン(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzaldehyde salicylidene hydrazone)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.17g(5mmol)及びサリチルアルデヒドヒドラゾン 0.68g(5mmol)をジメチルホルムアミド 10mlに溶かし、室温下で15時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9溶出部を溶媒留去し、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物0.79g(収率45%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 145-147 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.54(1H, s), 8.92(1H, s), 8.69(1H, s), 7.69(2H, s), 7.62-7.58(2H, m), 7.36(1H, td, J=7.8, 2.0Hz), 6.97-6.93(2H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3620, 2953, 1625, 1419, 1369, 1317, 1271, 1234, 1209, 1152, 754

【0181】実施例68 プロピオンアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(propionaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoyl hydrazone)

参考例1で合成した化合物3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド 0.53g(2mmol)及びプロピオンアルデヒド 0.15ml(2mmol)をエタノール10mlに溶かし、室温下で24時間攪拌した。溶媒を留去し、イソプロピルエーテルを加え、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物0.42g(収率69%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 190-192 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.17(1H, brs), 7.73(1H, brs), 7.56(2H, s), 7.42(1H, s), 2.30-2.26(2H, m), 1.41(18H, s), 1.06(3H, t, J=7.1Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3630, 3356, 3212, 3075, 2964, 1624, 1555, 1435, 1361, 1313, 1240, 1159, 1053, 770, 699



## 【0182】実施例69~70

プロピオンアルデヒドを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例68と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例69 グリセルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(glyceraldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 82%

(物性)

無色結晶(mp. 227-229 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.33(1H, brs), 7.66(1H, brd,  $J=5.6$ Hz), 7.59(2H, s), 7.47(1H, s), 5.26(1H, brd,  $J=4.4$ Hz), 4.75(1H, brt,  $J=5.4$ Hz), 4.10(1H, m), 3.51(2H, brt,  $J=5.6$ Hz), 1.41(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3402, 3205, 3066, 2961, 2360, 2344, 1616, 1546, 1435, 1340, 1316, 1252, 1106

【0183】実施例70 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピオンアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2,2-dimethyl-3-hydroxypropionaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 72%

(物性)

無色結晶(mp. 229-231 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.15(1H, brs), 7.73(1H, s), 7.56(2H, s), 7.41(1H, s), 4.77(1H, brs), 3.30(2H, s), 1.41(18H, s), 1.05(6H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3635, 3422, 3224, 2950, 1645, 1550, 1436, 1360, 1311, 1240, 1047

【0184】実施例71 ベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(benzaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

参考例2で合成した化合物6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラジド(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide) 0.56g(2mmol)及びベンズアルデヒド 0.22ml(2mmol)をエタノール10ml及びメタノール 5mlに溶かし、室温下で12時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:1 溶出部を溶媒留去し、クロロホルムを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.71g(収率:97%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 121-123 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.33, 11.29(1H, each-s), 8.15, 7.94(1H, each-s), 7.69, 7.67(1H, each-s), 7.45-7.32(5H, m), 3.01-2.46(4H, m), 2.06-1.81(11H, m), 1.39, 1.35(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3390, 2930, 1667, 1558, 1460, 1373, 1254, 7

57,693

## 【0185】実施例72~107

ベンズアルデヒドを他のアルデヒド化合物又はケトン化合物に代える以外は実施例71と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例72 サリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 100%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 116-118 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.58, 11.28(1H, each-s), 11.19, 10.05(1H, each-s), 8.33, 8.24(1H, each-s), 7.47, 7.40(1H, each-dd,  $J=7.8, 1.5$ Hz), 7.39, 7.33(1H, each-s), 7.27, 7.19(1H, each-td,  $J=7.8, 1.5$ Hz), 6.92, 6.77(2H, m), 2.95-2.45(4H, m), 2.06-1.82(11H, m), 1.36, 1.25(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3160, 3040, 2928, 1651, 1614, 1571, 1460, 1358, 1329, 1250, 1159, 755

【0186】実施例73 3-ヒドロキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3-hydroxybenzaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 55%

(物性)

無色結晶(mp. 207-210 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.27, 11.24(1H, each-s), 9.54, 9.51(1H, each-s), 8.04, 7.87(1H, each-s), 7.39, 7.33(1H, each-s), 7.23-7.14(1H, m), 7.13, 7.00(1H, each-s), 7.04, 6.92(1H, each-d,  $J=7.8$ Hz), 6.81-6.76(1H, m), 2.94-2.42(4H, m), 2.05-1.81(11H, m), 1.36, 1.34(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3560, 1674, 1538, 1462, 1366, 1260, 1166, 1079

【0187】実施例74 4-ヒドロキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-hydroxybenzaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 76%

(物性)

無色結晶(mp. 168-170 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.11, 11.08(1H, each-s), 9.82, 9.76(1H, each-s), 8.03, 7.85(1H, each-s), 7.49, 7.31(2H, each-d,  $J=8.3$ Hz), 7.38, 7.34(1H, each-s), 6.80, 6.75(2H, each-d,  $J=8.3$ Hz), 2.91-2.39(4H, m), 2.05-1.82(11H, m), 1.38, 1.3

4 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3430, 3396, 1675, 1609, 1515, 1449, 1371, 1238, 1170, 1089

【0188】実施例75 *o*-アニスアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (*o*-anisaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 69%

(物性)

無色結晶 (mp. 166-167 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.30, 11.25 (1H, each-s), 8.48, 8.29 (1H, each-s), 7.80, 7.47 (1H, each-dd,  $J=7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.41-7.32 (2H, m), 7.07, 7.03 (1H, each-d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.99, 6.90 (1H, each-t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.85, 3.82 (3H, each-s), 2.99-2.40 (4H, m), 2.06-1.78 (11H, m), 1.38, 1.34 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3380, 2936, 1675, 1604, 1569, 1467, 1376, 1254, 1161, 1097, 753

【0189】実施例76 *o*-アセチルサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (*o*-acetylsalicylaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 47%

(物性)

無色結晶 (mp. 170-171 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.34, 11.25 (1H, each-s), 8.15, 8.02 (1H, each-s), 7.80, 7.50 (1H, each-d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.46, 7.41 (1H, each-d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.38, 7.32 (1H, each-s), 7.32, 7.23 (1H, each-t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.16, 7.12 (1H, each-d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.31-2.81 (2H, m), 2.62-2.42 (2H, m), 2.37, 2.30 (3H, each-s), 2.09-1.80 (11H, m), 1.38, 1.34 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3374, 1773, 1682, 1557, 1452, 1366, 1201, 1176, 1091, 1008, 908, 756

【0190】実施例77 *o*-トルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (*o*-tolualdehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 91%

(物性)

無色結晶 (mp. 150 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.31, 11.22 (1H, each-s), 8.42, 8.23 (1H, each-s), 7.78, 7.47 (1H, each-d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.39, 7.33 (1H, each-s), 7.31-7.14 (3H, m), 3.00-2.43 (4H, m), 2.41, 2.36 (3H, each-s), 2.06-1.79 (11H, m), 1.38, 1.35 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3200, 2926, 1662, 1564, 1458, 1373, 1258, 1087, 757

【0191】実施例78 2-ニトロベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (2-nitrobenzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 36%

(物性)

無色結晶 (mp. 160 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.67, 11.56 (1H, each-s), 8.57, 8.31 (1H, each-s), 8.10-7.53 (4H, m), 7.38, 7.30 (1H, each-s), 3.29-2.46 (4H, m), 2.06-1.78 (11H, m), 1.40, 1.35 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 2932, 1658, 1526, 1338, 1259, 1088

【0192】実施例79 2-フルオロベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (2-fluorobenzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 79%

(物性)

無色結晶 (mp. 131-133 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.47, 11.41 (1H, each-s), 8.38, 8.14 (1H, each-s), 7.91-7.13 (5H, m), 3.08-2.43 (4H, m), 2.05-1.78 (11H, m), 1.39, 1.35 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2930, 1666, 1559, 1460, 1370, 1256, 1087, 759

【0193】実施例80 2-シアノベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (2-cyanobenzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 27%

(物性)

淡黄色結晶 (mp. 163-164 °C)

PMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.73, 11.56 (1H, each-s), 8.52, 8.18 (1H, each-s), 8.08, 7.87 (1H, each-d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.81-7.49 (3H, m), 7.39, 7.24 (1H, each-s), 3.25-2.46 (4H, m), 2.06-1.78 (11H, m), 1.39, 1.36 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 2934, 2224, 1657, 1451, 1378, 1259, 1088, 762

【0194】実施例81  $\alpha$ -テトラロン6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン N-5398  $\alpha$ -tetralone 6-hydroxy-2, 5, 7, 8

-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 54%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 153-155 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10.37, 10.15(1H, each-s), 8.03, 7.67(1H, each-d, J=7.8Hz), 7.40-7.09(4H, m), 3.06-2.50(8H, m), 2.06-1.81(13H, m), 1.40, 1.36(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3400, 3222, 2930, 1662, 1540, 1454, 1344, 1252, 1087, 762

【0195】実施例82 o-ヒドロキシアセトフェノン6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(o-hydroxyacetophenone 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 52%

(物性)

無色結晶(mp. 174-176 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 13.23(1H, s), 10.85(1H, s), 7.56(1H, d, J=6.8Hz), 7.41(1H, s), 7.26(1H, t, J=7.1Hz), 6.89-6.85(2H, m), 2.67(2H, s), 2.64-2.50(2H, m), 2.33(3H, s), 2.05-1.80(11H, m), 1.37(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350, 3248, 1663, 1612, 1525, 1250, 1231, 1173, 1089, 756

【0196】実施例83 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2,4-dihydroxybenzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 90%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 153 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.38(1H, s), 11.36(1H, s), 9.87(1H, s), 8.19(1H, s), 7.39(1H, s), 7.23(1H, d, J=8.8Hz), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 6.29(1H, s), 2.70-2.40(4H, m), 2.10-1.70(11H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3222, 2932, 1653, 1633, 1610, 1521, 1240, 1216, 1177, 1163, 1083, 759

【0197】実施例84 2, 3-ジヒドロキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2,3-dihydroxybenzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 75%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 184-186 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.58(1H, brs), 11.05(1H, brs), 9.12(1H, brs), 8.28(1H, s), 7.39(1H, brs), 6.90(1H, d, J=7.8Hz), 6.83(1H, d, J=7.8Hz), 6.71(1H, t, J=7.8Hz), 2.70-2.40(4H, m), 2.10-1.80(11H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3266, 1663, 1562, 1370, 1275, 1162, 1088

【0198】実施例85 5-ニトロサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(5-nitrosalicylaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 75%

(物性)

黄色結晶(mp. 230-231 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.27, 11.50(1H, each-brs), 11.78, 11.43(1H, each-s), 8.55, 8.23(1H, each-d, J=2.9Hz), 8.45, 8.20(1H, each-s), 8.15, 8.07(1H, each-dd, J=8.8, 2.9Hz), 7.40, 7.18(1H, each-s), 7.09, 7.02(1H, each-d, J=8.8Hz), 3.25-2.50(4H, m), 2.10-1.75(11H, m), 1.37, 1.35(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3600, 3208, 3062, 2926, 1667, 1613, 1528, 1482, 1339, 1284, 1253, 1197, 1086

【0199】実施例86 2-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 90%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 153-154 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.57, 11.33(1H, each-s), 10.60, 9.62(1H, each-s), 8.32, 8.22(1H, each-s), 7.40, 7.33(1H, each-s), 7.07, 7.03(1H, each-d, J=2.9Hz), 6.89-6.77(2H, m), 3.72, 3.64(3H, s), 2.93-2.44(4H, m), 2.06-1.80(11H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3384, 3292, 3210, 3056, 2934, 1669, 1628, 1493, 1269, 1164, 1084, 1038

【0200】実施例87 5-クロロサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(5-chlorosalicylaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 85%

(物性)

無色結晶(mp. 159-160 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.67, 11.37(1H, each-s), 11.19, 10.30(1H, each-brs), 8.32, 8.20(1H, each-s), 7.61, 7.45(1H, each-d, J=2.4Hz), 7.40, 7.30(1H, each-s), 7.26, 7.19(1H, each-dd, J=8.8, 2.9Hz), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 2.93-2.44(4H, m), 2.06-1.79(11H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3238, 3060, 2926, 1668, 1549, 1481, 1346, 1271, 1182, 1088

【0201】実施例88 5-ブロモサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(5-bromosalicylaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

e 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 35%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 168-170 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.67, 11.37(1H, each-s), 11.20, 10.32(1H, each-brs), 7.74, 7.60(1H, each-d, J=2.4Hz), 7.41-7.31(2H, m), 6.87, 6.83(1H, each-d, J=8.8Hz), 2.93-2.44(4H, m), 2.09-1.79(11H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3240, 2926, 1669, 1547, 1477, 1344, 1270, 1182, 1085

【0202】実施例89 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 85%

(物性)

無色結晶(mp. 140-142 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.51, 11.18(1H, each-s), 11.47, 10.25(1H, each-s), 8.24, 8.14(1H, each-s), 7.40-7.28(2H, m), 6.50-6.40(2H, m), 3.77, 3.73(3H, each-s), 2.88-2.41(4H, m), 2.05-1.79(11H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350, 3042, 2932, 1666, 1633, 1617, 1510, 1456, 1360, 1245, 1167

【0203】実施例90 2, 5-ジヒドロキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2, 5-dihydroxybenzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 88%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 229-232 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.47, 11.24(1H, each-s), 10.31, 9.37(1H, each-s), 8.90, 8.84(1H, each-s), 8.24, 8.19(1H, each-s), 7.39, 7.34(1H, each-s), 6.95, 6.89(1H, each-d, J=2.0Hz), 6.73-6.62(2H, m), 2.91-2.42(4H, m), 2.05-1.79(11H, m), 1.35, 1.33(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3430, 3248, 1675, 1549, 1455, 1375, 1259, 1162, 794

【0204】実施例91 o-バニリン6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(o-vanillin 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 69%

(物性)

淡褐色無定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.53, 11.27(1H, each-s), 10.88, 9.41(1H, each-s), 8.30, 8.24(1H, each-s), 7.36, 7.30(1H, each-s), 7.04, 7.00(1H, each-d, J=6.8Hz), 6.95, 6.90(1H, each-d, J=7.8Hz), 6.79, 6.71(1H, each-t, J=8.1Hz), 3.77(3H, s), 2.87-2.40(4H, m), 2.02-1.76(11H, m), 1.32(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3412, 3222, 2934, 1667, 1466, 1366, 1254, 1083, 732

収率: 35%

(物性)

紫色結晶(mp. 210-214 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.33(1H, s), 11.26(1H, s), 8.11(1H, s), 7.39(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.8Hz), 6.23(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.09(1H, d, J=2.4Hz), 3.35(4H, q, J=6.8Hz), 2.83-2.39(4H, m), 2.06-1.79(11H, m), 1.35(3H, s), 1.11(6H, t, J=6.8Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3418, 3266, 2970, 1669, 1599, 1554, 1522, 1420, 1356, 1250, 1135, 1079, 792

【0206】実施例93 3, 5-ジクロロサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3,5-dichlorosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 55%

(物性)

無色結晶(mp. 210-212 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.38, 11.56(1H, each-s), 11.97, 10.51(1H, each-s), 8.30, 8.17(1H, each-s), 7.62, 7.48(1H, each-d, J=2.4Hz), 7.55, 7.42(1H, each-d, J=2.4Hz), 7.40, 7.27(1H, each-s), 3.00-2.48(4H, m), 2.05-1.80(11H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3586, 3206, 3064, 2928, 1666, 1555, 1453, 1378, 1253, 1221, 1184, 1087

【0207】実施例94 3, 5-ジニトロサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3,5-dinitrosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 86%

(物性)

無色結晶(mp. 270 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.13, 11.55(1H, each-s), 8.80, 8.65(1H, each-d, J=2.9Hz), 8.74, 8.27(1H, each-d, J=2.9Hz), 8.55, 8.21(1H, each-s), 2.61-2.50(4H, m), 2.05-1.77(11H, m), 1.40, 1.36(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3586, 3202, 3062, 1691, 1669, 1618, 1551, 1465, 1339, 1267, 1085, 741

【0208】実施例95 2-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2-hydroxy-1-naphthaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 59%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 190 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.63, 11.38(1H, each-s), 11.69, 11.07(1H, each-s), 9.17, 8.93(1H, each-s), 8.49, 8.16(1H, each-d, J=8.8Hz), 7.88(2H, t, J=9.0Hz), 7.58(1H, t, J=7.3Hz), 7.42-7.31(2H, m), 7.20, 7.17(1H, each-d, J=8.8Hz), 3.00-2.50(4H, m), 2.09-1.83(11H, m), 1.39, 1.38(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3372, 3200, 2932, 1669, 1626, 1468, 1245, 1177, 1084, 818, 744

【0209】実施例96 2, 4, 6-トリヒドロキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2,4,6-trihydroxybenzaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 43%

(物性)

無色結晶(mp. 170 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.33(1H, s), 10.93(1H, s), 9.73(1H, s), 8.48(1H, s), 7.40(1H, s), 5.81(2H, s), 2.58-2.38(4H, m), 2.05-1.80(11H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3234, 2970, 2930, 1638, 1616, 1463, 1383, 1332, 1257, 1161, 1086, 1051

【0210】実施例97 4, 6-ジメトキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4,6-dimethoxy salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 75%

(物性)

無色結晶(mp. 115-117 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.23(1H, s), 11.49(1H, s), 8.52(1H, s), 7.40(1H, s), 6.11(2H, s), 3.81(3H, s), 3.77(3H, s), 2.58-2.39(4H, m), 2.05-1.80(11H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3400, 2932, 1636, 1606, 1460, 1342, 1218, 1163, 1095

【0211】実施例98 2-メチルアミノベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル

クロマン-2-アセチルヒドラゾン(2-methylaminobenzaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 19%

(物性)

黄色結晶(mp. 209-210 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.28, 11.17(1H, each-s), 8.19, 8.07(1H, each-s), 8.18, 7.43(1H, each-m), 7.39, 7.35(1H, each-s), 7.25-7.11(2H, m), 6.68-6.59(2H, m), 2.89, 2.65(3H, each-d, J=4.9Hz), 2.88-2.42(4H, m), 2.05-1.81(11H, m), 1.38, 1.36(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3332, 3210, 3064, 2934, 1632, 1613, 1570, 1517, 1379, 1326, 1236, 1176, 1157, 1089, 752

【0212】実施例99 8-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(8-formyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 21%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 117-120 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.22, 11.12(1H, each-s), 8.22, 7.53(1H, each-m), 8.15, 8.03(1H, each-s), 7.40, 7.36(1H, each-s), 6.99-6.85(2H, m), 6.45, 6.44(1H, each-t, J=7.6Hz), 3.42, 3.12(2H, each-m), 2.87-2.40(6H, m), 2.06-1.75(13H, m), 1.36, 1.35(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3358, 2930, 1657, 1609, 1579, 1519, 1463, 1426, 1237, 1085, 741

【0213】実施例100 2, 3-ジメトキシ-6-ホルミル-5-メチルヒドロキノリン6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2,3-dimethoxy-6-formyl-5-methylhydroquinone 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 59%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 180-184 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.85(1H, s), 11.55(1H, s), 8.52(1H, s), 8.22(1H, s), 7.39(1H, s), 3.82(3H, s), 3.79(3H, s), 2.59-2.43(3H, m), 2.17(3H, s), 2.06-1.83(12H, m), 1.33(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3455, 3255, 2924, 1662, 1455, 1421, 1390, 1290, 1252, 1193, 1141, 1114, 1062, 921

【0214】実施例101 ピリドキサル6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(pyridoxal 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 26%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 221-224 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.11 (1H, s), 12.04 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.39 (1H, s), 5.35 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.64-2.50 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.05-1.81 (12H, m), 1.36 (3H, s)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3345, 3095, 2926, 1673, 1409, 1364, 1277, 1248, 1166, 1132, 1090, 1029, 1011

【0215】実施例102 2-ピコリンアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (2-picolinaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 76%

(物性)

無色結晶 (mp. 178-180 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.56, 11.50 (1H, each-s), 8.58, 8.52 (1H, each-d,  $J=4.9$  Hz), 8.17, 7.96 (1H, each-s), 7.92, 7.41-7.30 (3H, m), 7.84, 7.70 (1H, each-t,  $J=7.6$  Hz), 3.15-2.46 (4H, m), 2.05-1.76 (11H, m), 1.40, 1.35 (3H, each-s)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3174, 3060, 2930, 1669, 1589, 1381, 1257, 1089, 1002, 943, 781

【0216】実施例103 ニコチンアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (nicotinaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 95%

(物性)

無色結晶 (mp. 186-188 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.51, 11.45 (1H, each-s), 8.81, 8.64 (1H, each-d,  $J=1.5$  Hz), 8.58, 8.52 (1H, each-dd,  $J=4.9, 1.5$  Hz), 8.21, 7.95 (1H, each-s), 8.08, 7.67 (1H, each-d t,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 7.45, 7.33 (1H, each-dd,  $J=7.8, 4.9$  Hz), 7.40, 7.31 (1H, each-s), 3.13-2.44 (4H, m), 2.06-1.76 (11H, m), 1.39, 1.35 (3H, each-s)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3176, 3068, 2930, 1667, 1397, 1374, 1252, 1090, 1033, 921, 806, 703

【0217】実施例104 イソニコチンアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (isonicotinaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 88%

(物性)

淡黄色結晶 (mp. 224-225 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.62, 11.56 (1H, each-s), 8.62, 8.51 (2H, each-d,  $J=5.9$  Hz), 8.15, 7.88 (1H, each-s), 7.61,

7.27 (2H, each-d,  $J=5.9$  Hz), 7.40, 7.33 (1H, each-s), 3.17-2.46 (4H, m), 2.05-1.77 (11H, m), 1.40, 1.35 (3H, each-s)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3166, 3082, 2938, 1679, 1607, 1452, 1378, 1274, 1185, 1145, 1092, 924

【0218】実施例105 2-フルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (2-furaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 79%

(物性)

無色不定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.28, 11.25 (1H, each-s), 8.05, 7.85 (1H, each-s), 7.78, 7.72 (1H, each-s), 7.38, 7.34 (1H, each-s), 6.85, 6.72 (1H, each-d,  $J=3.0$  Hz), 6.59, 6.55 (1H, each-dd,  $J=3.0, 1.5$  Hz), 2.93-2.40 (3H, m), 2.05-1.77 (12H, m), 1.36, 1.33 (3H, each-s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3425, 3238, 2926, 1661, 1456, 1378, 1346, 1158, 1086, 1006, 931

【0219】実施例106 ピロール-2-カルバルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (pyrrole-2-carbaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 49%

(物性)

無色結晶 (mp. 200-201 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.41, 11.08 (1H, each-brs), 10.98, 10.97 (1H, each-s), 7.99, 7.81 (1H, each-s), 7.38, 7.34 (1H, each-s), 6.86 (1H, s), 6.41, 6.33 (1H, each-d,  $J=1.5$  Hz), 6.10, 6.08 (1H, each-dd,  $J=5.4, 2.4$  Hz), 2.93-2.38 (4H, m), 2.08-1.79 (11H, m), 1.34 (3H, s)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3359, 3083, 1638, 1610, 1545, 1420, 1269, 1238, 1166, 1128, 1090, 741

【0220】実施例107 2-チオフェンアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン (2-thiophen aldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 78%

(物性)

無色無定型固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.29 (1H, s), 8.38, 8.14 (1H, each-s), 7.61, 7.54 (1H, each-d,  $J=4.9$  Hz), 7.41-7.31 (2H, m), 7.10, 7.07 (1H, each-dd,  $J=4.9, 3.4$  Hz), 2.93-2.40 (3H, m),

2.09-1.77(12H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 3214, 2925, 1659, 1597, 1564, 1454, 1429, 1372, 1256, 1160, 1086, 1003, 921, 707

【0221】実施例108 ベンズアルデヒドN-メチル-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(benzaldehyde N-methyl-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-酢酸(6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetic acid) 0.79g(3mmol) 及び参考例6で合成した化合物ベンズアルデヒドメチルヒドラゾン 0.40g(3mmol) をジオキサン6mlに加え、攪拌した。この溶液に、DCC 0.74g(3.6mmol) を加え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2溶出部を溶媒留去し、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.80g (収率70%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 140-145 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 7.88(1H, s), 7.56-7.53(2H, m), 7.39-7.34(4H, m), 3.33(3H, s), 3.20(1H, d, J=13.2Hz), 3.13(1H, d, J=13.2Hz), 2.59-2.50(1H, m), 2.04-1.90(12H, m), 1.33(3H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3522, 3289, 2933, 2851, 1701, 1635, 1528, 1451, 1237, 1088, 919

【0222】実施例109~112

ベンズアルデヒドメチルヒドラゾンを他のメチルヒドラゾン化合物に代える以外は実施例108と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例109 サリチルアルデヒドN-メチル-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(salicylaldehyde N-methyl-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazon e)

収率: 20%

(物性)

無色結晶(mp. 105-110 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.14(1H, s), 8.07(1H, s), 7.47(1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 7.34(1H, s), 7.20(1H, td, J=7.6, 1.5Hz), 6.87(1H, d, J=8.3Hz), 6.82(1H, t, J=7.3Hz), 3.34(3H, s), 3.13(1H, d, J=13.7Hz), 3.09(1H, d, J=13.7Hz), 2.59-2.50(1H, m), 2.00-1.82(12H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3501, 2925, 1671, 1480, 1416, 1347, 1273, 1259, 1166, 1125, 1069, 764

【0223】実施例110 2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドN-メチル-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2, 4-dihydroxybenzaldehyde N-methyl-6-hydroxy-2,

5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazon e)

収率: 31%

(物性)

無色結晶(mp. 175-185 °C(dec.))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.21(1H, s), 9.75(1H, s), 7.99(1H, s), 7.36(1H, s), 7.30(1H, d, J=8.8Hz), 6.29(1H, s), 6.28(1H, d, J=7.3, 2.5Hz), 3.30(3H, s), 3.05(2H, s), 2.59-2.50(1H, m), 2.06-1.82(12H, m), 1.32(3H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3486, 3133, 2924, 1626, 1600, 1484, 1423, 1336, 1257, 1165, 1118, 1077

【0224】実施例111 o-バニリンN-メチル-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(o-vanillin N-methyl-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazon e)

収率: 28%

(物性)

無色結晶(mp. 173-175 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.59(1H, s), 8.08(1H, s), 7.34(1H, s), 7.10(1H, d, J=7.8Hz), 6.95(1H, d, J=7.8Hz), 6.77(1H, t, J=8.1Hz), 3.81(3H, s), 3.33(3H, s), 3.11(2H, brs), 2.59-2.50(2H, m), 2.00-1.80(11H, m), 1.33(3H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3515, 2929, 2851, 1669, 1626, 1572, 1475, 1416, 1349, 1252, 1128, 1082, 1070, 784, 731

【0225】実施例112 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒドN-メチル-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-(diethylamino)salicylaldehyde N-methyl-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazon e)

収率: 38%

(物性)

無色結晶(mp. 177-179 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.22(1H, s), 7.98(1H, s), 7.35(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.8Hz), 6.22(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 6.09(1H, d, J=2.0Hz), 3.36-3.30(7H, m), 3.04(1H, d, J=13.7Hz), 2.99(1H, d, J=13.7Hz), 2.58-2.50(2H, m), 2.02-1.84(11H, m), 1.31(3H, s), 1.11(6H, t, J=7.1Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 2971, 2927, 1631, 1526, 1412, 1354, 1256, 1073, 791

【0226】実施例113 N'-(2-ヒドロキシベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラジド(N'-(2-hydroxybenzyl)-6-hydroxy-

2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

実施例72で合成した化合物サリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 1.53g (4mmol) 及び 5%Pd/C 0.15g をメタノール 20ml に加え、18時間接触還元した。触媒をセライトろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール：クロロホルム=1：33溶出部を溶媒留去し、結晶を析出させ、その結晶をろ取した。ろ取した結晶を減圧下で乾燥し、標記化合物 1.31g (収率85%)を得た。

【0227】(物性)

無色結晶(mp. 170-172 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 9.62(1H, s), 9.43(1H, d, J=5.9Hz), 7.37(1H, s), 7.14(1H, d, J=6.4Hz), 7.07(1H, t, J=7.6Hz), 6.77(1H, d, J=8.3Hz), 6.72(1H, t, J=7.6Hz), 5.34 (1H, td, J=5.9, 5.9Hz), 3.89-3.79(2H, m), 2.59-2.41(2H, m), 2.33(1H, d, J=13.7Hz), 2.23(1H, d, J=13.7Hz), 2.08-1.67(11H, m), 1.27(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3477, 3342, 3294, 2969, 2923, 2865, 2353, 1647, 1635, 1488, 1455, 1264, 1239, 1168, 1088, 1033, 757

【0228】実施例114 N'-(2, 4-ジヒドロキシベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N'-(2, 4-dihydroxybenzyl)-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

実施例83で合成した化合物2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 1.59g(4mmol) 及び 5%Pd/C 0.16g をメタノール 20ml に加え、24時間接触還元した。触媒をセライトろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール：クロロホルム=2：25溶出部を溶媒留去し、減圧下で乾燥し、標記化合物 0.96g (収率60%)を得た。

【0229】(物性)

無色不定形固体PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 9.44(1H, s), 9.38(1H, d, J=5.4Hz), 9.05(1H, s), 7.35(1H, s), 6.87(1H, d, J=8.3Hz), 6.24(1H, d, J=2.4Hz), 6.13(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 5.15 (1H, m), 3.72(2H, m), 2.58-2.40(2H, m), 2.34(1H, d, J=13.2Hz), 2.24(1H, d, J=13.2Hz), 2.05-1.69(11H, m), 1.28(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3301, 2978, 2928, 2353, 1717, 1651, 1627, 1515, 1463, 1377, 1298, 1164, 1110, 1084, 978, 848

【0230】実施例115 N-ベンゾイル-N'-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラジン(N-benzoyl-N'-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazine)

安息香酸 0.24g(2mmol) 及びトリエチルアミン 0.33ml

(2.4mmol)を塩化メチレン 10ml に加えて氷冷し、クロロギ酸エチル(ethyl chloroformate) 0.21ml(2.2mmol)を滴下した。氷冷下で1時間攪拌した。参考例2で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド 0.56g(2mmol)を加え、徐々に昇温し室温で20時間攪拌した。反応液にクロロホルム50mlを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：クロロホルム=1：50溶出部を溶媒留去し、標記化合物 0.36g (収率47%)を得た。

【0231】(物性)

無色不定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 10.31(1H, s), 9.87(1H, s), 7.88(2H, d, J=7.8Hz), 7.56(1H, t, J=7.8Hz), 7.48(2H, t, J=7.8Hz), 7.38(1H, s), 2.69-2.39(4H, m), 2.10-1.79(11H, m), 1.18(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3261, 2940, 1656, 1461, 1256, 1087

【0232】実施例116 N-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチル-N'-サリチルヒドラジン(N-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetyl-N'-salicylhydrazine)

参考例2で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド 0.56g(2mmol) 及びサリチル酸 0.28g(2mmol)をジメチルホルムアミド 10ml に加え、攪拌した。この溶液に、DCC 0.41g(2mmol)を加え、24時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：クロロホルム=1：1溶出部を溶媒留去し、標記化合物 0.21g (収率26%)を得た。

(物性)

淡黄色不定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 11.91(1H, s), 10.58(1H, brs), 10.19(1H, s), 7.89(1H, d, J=7.8Hz), 7.42(1H, t, J=7.8Hz), 7.38(1H, s), 6.96-6.89(2H, m), 2.68-2.43(4H, m), 2.07-1.79(11H, m), 1.39(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3303, 2938, 1648, 1607, 1472, 1372, 1313, 1259, 1162, 1086, 755

【0233】実施例117 N-フェネチル-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトアミド(N-phenethyl-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetamide)

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-酢酸 0.53g(2mmol) 及びフェネチルアミン 0.25ml(2mmol)をジメチルホルムアミド 4mlに加え、攪拌した。この溶液に、DCC 0.41g(2mmol)を加え、12時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：クロロホルム=1：50溶出部を溶媒留去し、生じた



結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.30g (収率17%)を得た。

【0234】(物性)

無色結晶(mp. 122-123 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 7.85(1H, brt, J=5.1Hz), 7.36(1H, s), 7.28-7.15(5H, m), 3.31-3.27(2H, mn), 2.71(2H, t, J=7.1Hz), 2.56-2.43(2H, m), 2.36(1H, d, J=13.7Hz), 2.27(1H, d, J=13.7Hz), 2.05(3H, s), 2.02(3H, s), 1.96(3H, s), 1.92-1.85(1H, m), 1.74-1.67(1H, m), 1.26(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3377, 2931, 1654, 1533, 1454, 1417, 1236, 1176, 1089, 755, 706

【0235】実施例118 N-(2-ヒドロキシフェネチル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトアミド(N-(2-hydroxyphenethyl)-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetamide)

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-酢酸 0.53g(2mmol) 及び2-ヒドロキシフェネチルアミン 0.25ml(2mmol)をジメチルホルムアミド 4mlに加え、攪拌した。この溶液に、DCC 0.41g(2mmol)を加え、12時間攪拌した。析出物をろ去し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:クロロホルム=1:50溶出部を溶媒留去し、減圧下で乾燥し、標記化合物 0.68g (収率89%)を得た。

(物性)

無色無定型固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.27(1H, s), 7.81(1H, brt, J=5.1Hz), 7.35(1H, s), 7.03-6.97(2H, m), 6.77(1H, d, J=7.8Hz), 6.68(1H, t, J=7.3Hz), 3.26(1H, q, J=6.7Hz), 2.66(2H, t, J=7.3Hz), 2.60-2.43(1H, m), 2.37(1H, d, J=13.2Hz), 2.28(1H, d, J=13.2Hz), 2.05-1.88(11H, m), 1.78-1.70(1H, m), 1.28(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3388, 2928, 1645, 1539, 1456, 1379, 1252, 1085, 754

【0236】実施例119 プロピオンアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(propionaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

参考例2で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド 0.56g(2mmol) 及びプロピオンアルデヒド 0.15ml(2mmol)をメタノール 10ml に溶かし、室温下で24時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1溶出部を溶媒留去し、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.27g (収率42%)を得た。

【0237】(物性)

無色結晶(mp. 85-89 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.89, 10.84(1H, each-s), 7.44, 7.28(1H, each-t, J=4.9Hz), 7.38, 7.35(1H, each-s), 2.83-1.76(17H, m), 1.33, 1.31(3H, each-s), 1.02, 0.96(3H, each-t, J=7.6Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3393, 3214, 3057, 2972, 2933, 1660, 1560, 1457, 1379, 1254, 1158, 1087, 1017, 922, 856

【0238】実施例120~121

プロピオンアルデヒドを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例119と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例120 グリセルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(glyceraldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 40%

(物性)

無色結晶(mp. 110-112 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.04, 11.00(1H, each-s), 7.40, 7.37(1H, each-s), 7.33, 7.20(1H, each-d, J=6.4Hz), 5.22, 5.14(1H, d, J=4.9Hz, t, J=5.6Hz), 4.71, 4.66(1H, each-t, J=5.9Hz), 2.85-2.33(4H, m), 2.09-1.77(11H, m), 1.33, 1.31(3H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3393, 3248, 3063, 2931, 2363, 2344, 1663, 1570, 1456, 1379, 1350, 1256, 1164, 1086

【0239】実施例121 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピオンアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2, 2-dimethyl-3-hydroxypropionaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 74%

(物性)

無色結晶(mp. 209-211 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.84, 10.83(1H, each-s), 7.40, 7.39(1H, each-s), 7.35, 7.23(1H, each-s), 4.73, 4.69(1H, each-t, J=5.4Hz), 3.29, 3.24(2H, each-d, J=5.4Hz), 2.85-2.32(4H, m), 2.05-1.76(11H, m), 1.33, 1.31(3H, each-s), 1.00, 0.93(6H, each-s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3407, 3258, 2928, 1649, 1569, 1457, 1347, 1237, 1170, 1063

【0240】実施例122 ベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボヒドラゾン(benzaldehyde 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-carbohydrazone)

参考例3で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボヒドラジド 0.53g(2mmol) 及びベンズアルデヒド 0.21ml(2mmol)をメタノール 10ml に溶かし、70°Cで5時間攪拌した。生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.58g (収率82%)を得た。

【0241】(物性)

無色結晶(mp. 192-194 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10.72(1H, s), 8.35(1H, s), 7.67-7.64(2H, m), 7.48(1H, s), 7.45-7.40(3H, m), 2.58-2.54(2H, m), 2.34-2.27(1H, m), 2.18(3H, s), 2.09(3H, s), 2.01(3H, s), 1.83-1.76(1H, m), 1.50(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3336, 3289, 2931, 1677, 1521, 1449, 1374, 1255, 1193, 1134, 1113, 1086, 1058, 964, 942, 755, 692, 577

#### 【0242】実施例123～125

ベンズアルデヒドを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例122と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例123 サリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボヒドラゾン(salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbohydrazone)

収率: 92%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 184-186 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.20(1H, s), 11.1(1H, s), 8.57(1H, s), 7.48(1H, s), 7.43(1H, d, J=6.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.1Hz), 6.90-6.85(2H, m), 2.57(2H, m), 2.34-2.26(1H, m), 2.17(3H, s), 2.09(3H, s), 2.02(3H, s), 1.85-1.77(1H, m), 1.50(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3416, 3332, 2938, 1675, 1618, 1520, 1488, 1456, 1373, 1272, 1256, 1237, 1201, 1140, 1114, 1086, 751

【0243】実施例124 4, 6-ジメトキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボヒドラゾン(4,6-dimethoxy salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbohydrazone)

収率: 90%

(物性)

無色結晶(mp. 103-104 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.33(1H, s), 11.15(1H, s), 8.79(1H, s), 7.46(1H, s), 6.09(2H, s), 3.81(3H, s), 3.77(3H, s), 2.56-2.51(2H, m), 2.32-2.25(1H, m), 2.16(3H, s), 2.09(3H, s), 2.02(3H, s), 1.82-1.74(1H, m), 1.48(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3465, 3282, 2937, 1673, 1631, 1604, 1539, 1346, 1261, 1213, 1154, 1120, 816

【0244】実施例125 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボヒドラゾン(4-(diethylamino)salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbohydrazone)

収率: 27%

(物性)

無色結晶(mp. 228-230 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.31(1H, s), 10.71(1H, s), 8.33(1H, s), 7.48(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.3Hz), 6.22(1H, d, J=8.8Hz), 6.08(1H, s), 3.34(1H, q, J=6.8Hz), 2.60-2.47(2H,

m), 2.32-2.25(1H, m), 2.17(3H, s), 2.09(3H, s), 2.01(3H, s), 1.82-1.75(1H, m), 1.48(3H, s), 1.11(6H, t, J=6.8Hz)  
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3426, 3347, 2971, 2929, 1674, 1636, 1598, 1514, 1354, 1244, 1135

【0245】実施例126 o-バニリン6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-ブチリルヒドラゾン(o-vanillin 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-butyrylhydrazone)

参考例4で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-ブチロヒドラジド 0.61g(2mmol) 及びo-バニリン 0.30g(2mmol)をジメチルホルムアミド 10ml に溶かし、室温下で15時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.85g (収率96%)を得た。

【0246】(物性)

無色結晶(mp. 197 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.52, 11.19(1H, each-s), 10.96, 9.52(1H, each-s), 8.33, 8.25(1H, each-s), 7.31, 7.30(1H, each-s), 7.17, 7.05(1H, each-d, J=7.8Hz), 6.98, 6.94(1H, each-d, J=7.3Hz), 6.82, 6.78(1H, each-t, J=8.0Hz), 3.82, 3.81(3H, each-s), 2.59-2.45(3H, m), 2.26-2.17(1H, m), 2.05-1.97(9H, m), 1.81-1.51(6H, m), 1.19(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3548, 2924, 1666, 1471, 1429, 1400, 1255, 1088, 724

【0247】実施例127 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-ブチリルヒドラゾン(4-(diethylamino)salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-butyrylhydrazone)

参考例4で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-ブチロヒドラジド 0.61g(2mmol) 及び4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド 0.39g(2mmol)をジメチルホルムアミド 10ml に溶かし、室温下で15時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。生じた結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物0.50g (収率52%)を得た。

【0248】(物性)

淡褐色結晶(mp. 180 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.33, 10.92(1H, each-s), 11.21, 10.17(1H, each-s), 8.10, 8.01(1H, each-s), 7.31, 7.30(1H, each-s), 7.19, 7.11(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.22, 6.20(1H, each-dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.08(1H, d, J=2.4Hz), 3.34(4H, q, J=6.8Hz), 2.54-2.45(3H, m), 2.21-2.12(1H, m), 2.05-1.97(9H, m), 1.79-1.49(6H, m), 1.18(3H, s), 1.11(6H, t, J=6.

8Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3507, 2969, 1658, 1632, 1528, 1398, 1352, 1244, 1201, 1127, 781

【0249】実施例128～129

ヒドラジド化合物を参考例5で合成した化合物6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-プロピオノヒドラジド(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-propionohydrazide)に代える以外は実施例126又は127と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例128 o-バニリン6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-プロピオニルヒドラゾン(o-vanillin 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-propionylhydrazone)

収率: 82%

(物性)

無色結晶(mp. 191-195 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.58, 11.20(1H, each-s), 10.97, 9.47(1H, each-s), 8.33, 8.27(1H, each-s), 7.34, 7.33(1H, each-s), 7.18, 7.06(1H, each-d, J=7.8Hz), 6.98, 6.96(1H, each-d, J=7.8Hz), 6.82, 6.79(1H, each-t, J=8.1Hz), 3.82, 3.81(3H, each-s), 2.80-2.28(4H, m), 2.12-1.98(9H, m), 1.95-1.74(4H, m), 1.23, 1.19(3H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 2968, 2930, 1654, 1465, 1419, 1253, 1089, 735

【0250】実施例129 4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-プロピオニルヒドラゾン(4-(diethylamino)salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-propionylhydrazone)

収率64%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 202-203 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.34, 10.95(1H, each-s), 11.27, 10.16(1H, each-s), 8.11, 8.02(1H, each-s), 7.34(1H, s), 7.19, 7.11(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.23, 6.21(1H, each-dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.10, 6.08(1H, each-d, J=2.4Hz), 3.35(4H, q, J=7.1Hz), 2.69-2.23(4H, m), 2.06-1.98(9H, m), 1.93-1.71(4H, m), 1.18(3H, s), 1.11(6H, t, J=7.1Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3421, 2968, 2929, 1655, 1630, 1525, 1449, 1405, 1354, 1245, 1129, 1101, 783

【0251】実施例130 4-イソプロポキシサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-isopropoxysalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

参考例1で合成した化合物3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド 1.06g(4mmol)及び4-イソプロポキシサリチルアルデヒド 0.72g(4mmol)をエタノール 20mlに溶かし、室温下で18時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物 1.1

5g(収率67%)を得た。

【0252】(物性)

淡黄色結晶(mp. 243-248 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.73(1H, brs), 11.71(1H, brs), 8.53(1H, s), 7.67(2H, s), 7.56(1H, s), 7.36(1H, d, J=8.3Hz), 6.51-6.44(2H, m), 4.65(1H, sept, J=5.9Hz), 1.43(18H, s), 1.28(6H, d, J=5.9Hz)

【0253】実施例131～145

4-イソプロポキシサリチルアルデヒドを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例130と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例131 3-イソプロポキシサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3-isopropoxysalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率47%

(物性)

無色結晶(mp. 285-289 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.85(1H, s), 11.21(1H, s), 8.62(1H, s), 7.68(2H, s), 7.58(1H, s), 7.11(1H, dd, J=1.5 and 7.8Hz), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 6.83(1H, t, J=7.8Hz), 4.56(1H, sept, J=5.9Hz), 1.44(18H, s), 1.28(6H, d, J=5.9Hz)

【0254】実施例132 2-ヒドロキシ-3-メトキシシナナムアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 69%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 152-156 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.43(1H, brs), 9.11(1H, s), 8.62(1H, s), 8.20(1H, br-d, J=8.8Hz), 7.61(2H, s), 7.50(1H, s), 7.22-7.12(2H, m), 7.10-6.97(1H, m), 6.92(1H, dd, J=1.0 and 7.8Hz), 6.79(1H, t, J=7.8Hz), 3.82(3H, s), 1.42(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3624, 3520, 3515, 2956, 1643, 1620, 1546, 1477, 1439, 1363, 1305, 1259, 1238, 1069, 984, 774, 727, 698

【0255】実施例133 3-メチル-6-イソプロピルサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3-methyl-6-isopropylsalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 88%

(物性)

淡黄色結晶(mp. >300°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.83(1H, s), 11.87(1H, s), 9.00(1H, s), 7.69(2H, s), 7.62(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.0Hz), 6.76(1H, d, J=8.0Hz), 3.35-3.32(1H, m), 2.17(3H, s), 1.44(18H, s), 1.24(6H, d, J=7.0Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3620, 3205, 2961, 1635, 1600, 1547, 1458, 1

436, 1360, 1304, 1240, 1115, 962, 811

【0256】実施例134 4, 6-ジイソプロポキシサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4,6-diisopropoxysalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 83%

(物性)

無色結晶(mp. > 300°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.64(1H, s), 11.83(1H, s), 8.76(1H, s), 7.68(2H, s), 7.54(1H, s), 6.10-6.06(2H, m), 4.73-4.60(2H, m), 1.44(18H, s), 1.32(1H, d, J=6.0Hz), 1.28(6H, d, J=6.0Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3616, 3208, 3062, 2973, 1631, 1601, 1547, 1501, 1435, 1346, 1324, 1303, 1239, 1155, 1114, 1067, 1023, 972, 930, 908, 813, 708

【0257】実施例135 4-ジメチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-dimethylaminosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 78%

(物性)

黄色結晶(mp. 255-272 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.62(1H, s), 11.58(1H, s), 8.44(1H, s), 7.65(2H, s), 7.51(1H, s), 7.19(1H, d, J=8.7Hz), 6.30(1H, dd, J=2.4 and 8.7Hz), 6.17(1H, d, J=2.4Hz), 2.96(6H, s), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3411, 3221, 2957, 2911, 1630, 1600, 1522, 1484, 1435, 1353, 1306, 1263, 1239, 1137, 980, 910, 888, 852, 822, 791, 717, 700, 647

【0258】実施例136 4-ジ-*n*-プロピルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-di-*n*-propylaminosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 57%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 243-248 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.55(1H, s), 11.53(1H, brs), 8.41(1H, s), 7.65(2H, s), 7.50(1H, s), 7.15(1H, d, J=8.8Hz), 6.24(1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.10(1H, d, J=2.0Hz), 3.30-3.20(4H, m), 1.62-1.48(4H, m), 1.43(18H, s), 0.90(6H, t, J=7.3Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3624, 3207, 2958, 2871, 1632, 1599, 1519, 1434, 1354, 1304, 1239, 1134, 1100, 893, 823, 786, 702, 649

【0259】実施例137 3-ヒドロキシピコリナルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3-hydroxypicolinaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 51%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 245-252 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.17(1H, s), 11.78(1H, s), 8.19(1H, d, J=1.5 and 4.5Hz), 7.72(2H, s), 7.65(1H, s), 7.39(1H, d, J=8.5Hz), 7.33(1H, dd, J=4.5 and 8.5Hz), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3447, 3230, 2960, 2911, 1643, 1601, 1542, 1445, 1330, 1304, 1237, 1178, 1162, 1096, 887, 807, 756, 703

【0260】実施例138 4-N-ピロリジノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-N-pyrrolidinosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 66%

(物性)

黄色結晶(mp. 295-298 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.66(1H, s), 11.54(1H, s), 8.42(1H, s), 7.65(2H, s), 7.50(1H, s), 7.17(1H, d, J=8.8Hz), 6.15(1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 6.02(1H, d, J=2.2Hz), 3.32-3.23(4H, m), 2.00-1.92(4H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3606, 3444, 3207, 2958, 1631, 1595, 1551, 1523, 1485, 1434, 1355, 1344, 1307, 1253, 1238, 1160, 1143, 1119, 1087, 961, 897, 828, 780, 702

【0261】実施例139 4-N-ピペリジノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-N-piperidinosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 84%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 273-278 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.60(1H, s), 11.56(1H, s), 8.44(1H, s), 7.65(2H, s), 7.50(1H, s), 7.20(1H, d, J=8.8Hz), 6.49(1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 6.36(1H, d, J=2.2Hz), 3.30-3.23(4H, m), 1.61-1.56(6H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3585, 3444, 2953, 1629, 1599, 1556, 1515, 1435, 1352, 1305, 1239, 1121, 1024, 974, 667, 648

【0262】実施例140 2-ヒドロキシ-6-メチルニコチンアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(2-hydroxy-6-methylnicotinaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 50%

(物性)

淡黄色結晶(mp. > 280°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.97(1H, s), 11.52(1H, s), 8.60(1H, s), 7.93(1H, d, J=6.8Hz), 7.64(2H, s), 7.47(1H, s), 6.

15(1H, d, J=6.8Hz), 2.24(3H, s), 1.44(18H, s)  
 IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3627, 3444, 2956, 1650, 1633, 1621, 1564, 1484, 1435, 1354, 1307, 1240, 1162, 1105, 1070, 971, 889, 776, 697, 582

【0263】実施例141 4-N-モルホリノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-N-morpholinosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 82%

(物性)

無色結晶(mp. 295-298 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.66(1H, s), 11.62(1H, s), 8.47(1H, s), 7.66(2H, s), 7.53(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.8Hz), 6.53(1H, dd, J=1.6 and 8.8Hz), 6.42(1H, d, J=1.6Hz), 3.75-3.70(4H, m), 3.25-3.17(4H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3610, 3444, 2953, 1632, 1600, 1556, 1516, 1434, 1358, 1306, 1246, 1238, 1121, 1045, 978, 896, 784, 701, 664

【0264】実施例142 4-(4-エチル-1-ピペラジニル)サリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-(4-ethyl-1-piperazinyl)salicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 52%

(物性)

淡黄緑色結晶(mp. 250-262 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.64(1H, s), 11.59(1H, s), 8.46(1H, s), 7.65(2H, s), 7.53(1H, brs), 7.23(1H, d, J=8.8Hz), 6.52(1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.40(1H, d, J=2.0Hz), 3.27-3.20(4H, m), 2.50-2.44(4H, m), 2.36(2H, q, J=7.1Hz), 1.43(18H, s), 1.04(3H, t, J=7.1Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3606, 3444, 3219, 2958, 2911, 2876, 2824, 1630, 1602, 1556, 1515, 1435, 1357, 1305, 1239, 1200, 1152, 1124, 1025, 979, 889, 846, 776, 701

【0265】実施例143 4-N-ピペリジノ-6-ヒドロキシサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-N-piperidino-6-hydroxysalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 62%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 244-246 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.55(1H, s), 10.95(2H, brs), 8.76(1H, s), 7.66(2H, s), 7.49(1H, s), 5.90(2H, s), 3.25-3.17(4H, m), 1.60-1.50(6H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3604, 3444, 3176, 2953, 1634, 1602, 1557, 1435, 1325, 1304, 1238, 1191, 1123, 989, 703

【0266】実施例144 4-N-ピペリジノ-6-イソプロポキシサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-N-piper

idino-6-isopropoxysalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 73%

(物性)

淡黄色結晶(mp. >300 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.38(1H, s), 11.68(1H, s), 8.70(1H, s), 7.66(2H, s), 7.47(1H, s), 6.06(1H, d, J=2.0Hz), 5.98(1H, d, J=2.0Hz), 4.71(1H, sept, J=6.0Hz), 3.29-3.24(4H, m), 1.62-1.56(6H, m), 1.43(18H, s), 1.32(6H, t, J=6.0Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3592, 3444, 2953, 1630, 1598, 1556, 1435, 1345, 1304, 1237, 1202, 1121, 1071, 1024, 996, 805, 708

【0267】実施例145 4-(N-メトキシカルボニルメチル)シクロペンチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-(N-methoxycarbonylmethyl)cyclopentylaminosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 60%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 215-220 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.59(1H, s), 11.57(1H, s), 8.43(1H, s), 7.65(2H, s), 7.51(1H, s), 7.19(1H, d, J=8.8Hz), 6.27(1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.17(1H, d, J=2.0Hz), 4.27-4.15(1H, m), 4.08(2H, s), 3.68(3H, s), 1.95-1.85(2H, m), 1.72-1.38(6H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3594, 3444, 3226, 2957, 1738, 1630, 1601, 1515, 1435, 1358, 1304, 1239, 1147, 961, 789, 703

【0268】実施例146 4-イソプロポキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-isopropoxysalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

参考例2で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラジド 0.84g(3mmol) 及び4-イソプロポキシサリチルアルデヒド 0.54g(3mmol) をエタノール 20ml に溶かし、70°C で7時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残渣にヘキサン:酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物1.05g(収率80%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 199-204 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.46, 11.17(1H, each-s), 11.45, 10.18(1H, each-s), 8.23, 8.13(1H, each-s), 7.41, 7.36(2H, each-s), 7.34, 7.28(1H, each-d, J=8.3Hz), 6.48-6.37(2H, m), 4.63, 4.55(1H, each-sept, J=5.8Hz), 2.91-2.40(2H, m), 2.06-1.77(11H, m), 1.36-1.32(3H, m), 1.27, 1.26(6H, each-d, J=5.8Hz)

【0269】実施例147~161

4-イソプロポキシサリチルアルデヒドを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例146と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例147 3-イソプロポキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3-isopropoxysalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 82%

(物性)

無色結晶(mp. 150-154 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.59, 11.29(1H, each-s), 10.91, 9.18(1H, each-s), 8.33, 8.30(1H, each-s), 7.09, 7.02(1H, each-dd, J=1.5 and 8.1 Hz), 7.00, 6.96(1H, each-dd, J=1.5 and 8.1 Hz), 6.81, 6.73(1H, each-t, J=8.1 Hz), 4.58-4.49(1H, m), 2.91-2.43(4H, m), 2.06-1.77(11H, m), 1.35, 1.345(3H, each-s), 1.27, (6H, d, J=5.9 Hz)

【0270】実施例148 2-ヒドロキシ-3-メトキシシンナムアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 78%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 118-126 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.17, 11.11(1H, each-s), 9.11, 9.06(1H, each-s), 7.90, 7.76(1H, each-s), 7.77, 7.75(1H, each-s), 7.19-7.05(2H, m), 6.99-6.72(3H, m), 3.82, 3.81(3H, each-s), 2.62-2.47(2H, m), 2.87, 2.49(1H, each-d, J=13.5 Hz), 2.79, 2.41(1H, each-d, J=13.5 Hz), 2.06-1.94(10H, m), 1.87-1.75(1H, m), 1.34, 1.32(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3400, 3260, 2920, 1664, 1619, 1589, 1547, 1478, 1467, 1440, 1365, 1261, 1220, 1086, 1070, 919, 775, 728

【0271】実施例149 3-メチル-6-イソプロピルサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3-methyl-6-isopropylsalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 75%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 120-123 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.54(1H, s), 11.62(1H, s), 8.74(1H, s), 7.44(1H, s), 7.14(1H, d, J=7.8 Hz), 6.74(1H, d, J=7.8 Hz), 3.19(1H, sept, J=6.8 Hz), 2.65-2.44(4H, m), 2.14(3H, s), 2.04(6H, s), 1.96(3H, s), 2.00-1.80(2H, m), 1.35(3H, s), 1.18-1.25(6H, m)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3232, 2964, 2926, 1663, 1597, 1535, 1458, 1382, 1337, 1317, 1253, 1240, 1192, 1178, 1084, 967, 815, 645

【0272】実施例150 4,6-ジイソプロポキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-

テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4,6-diisopropoxysalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 52%

(物性)

橙色油状物

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.21(1H, s), 11.48(1H, s), 8.50(1H, s), 7.42(1H, s), 6.07(1H, d, J=2.0 Hz), 6.05(1H, d, J=2.0 Hz), 4.65(2H, sept, J=6.0 Hz), 2.65-2.38(4H, m), 2.05(3H, s), 2.03(3H, s), 1.97(3H, s), 2.10-1.78(2H, m), 1.34(3H, s), 1.29(6H, d, J=6.0 Hz), 1.26(6H, d, J=6.0 Hz)

【0273】実施例151 4-ジメチルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-dimethylaminosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 46%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 211-216 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.31, 11.07(1H, each-s), 11.37, 10.16(1H, each-s), 8.29, 8.15(1H, each-s), 7.42, 7.37(1H, each-s), 7.19, 7.18(1H, each-d, J=8.0 Hz), 6.28, 6.24(1H, each-dd, J=2.0 and 8.0 Hz), 6.14, 6.11(1H, each-d, J=2.0 Hz), 2.95, 2.92(6H, each-s), 2.65-2.39(4H, m), 2.06-1.77(11H, m), 1.34, 1.33(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3397, 3266, 2931, 1663, 1633, 1595, 1524, 1443, 1361, 1266, 1218, 1173, 1140, 1112, 1084, 1007, 979, 973, 827, 793, 716, 650, 602

【0274】実施例152 4-ジ-n-プロピルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-di-n-propylaminosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 72%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 110-113 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.25, 11.04(1H, each-s), 11.31, 10.09(1H, each-s), 8.12, 8.04(1H, each-s), 7.40, 7.35(1H, each-s), 7.14, 7.12(1H, each-d, J=8.0 Hz), 6.23-6.15(1H, m), 6.08-6.05(1H, m), 3.28-3.17(4H, m), 2.65-2.37(4H, m), 2.06-1.77(11H, m), 1.60-1.47(4H, m), 1.34, 1.33(3H, each-s), 0.89(6H, t, J=7.3 Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3226, 2960, 2931, 2872, 1632, 1598, 1556, 1519, 1455, 1416, 1359, 1235, 1211, 1134, 1086, 1006, 920, 827, 787, 751, 648

【0275】実施例153 3-ヒドロキシピコリナルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3-hydroxypicolinaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 67%

(物性)

黄色結晶(mp. 190-195 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.93, 11.61(1H, each-s), 11.51, 10.35(1H, each-s), 8.34, 8.24(1H, each-s), 8.20-8.12(1H, m), 7.45-7.12(3H, m), 2.97-2.47(4H, m), 2.07-1.80(1H, m), 1.35, 1.33(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3208, 2929, 1685, 1557, 1446, 1418, 1374, 1298, 1256, 1178, 1088, 1059, 1032, 807, 733, 696, 682, 560

【0276】実施例154 4-ピロリジノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-pyrrolidinosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 85%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 273-278 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.27, 11.04(1H, each-s), 11.41, 10.19(1H, each-s), 8.13, 8.05(1H, each-s), 7.40, 7.36(1H, each-s), 7.16, 7.14(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.13, 6.09(1H, each-dd, J=2.0 and 8.8Hz), 5.99, 5.96(1H, each-d, J=2.0Hz), 3.30-3.20(4H, m), 2.83-2.30(4H, m), 2.07-1.77(1H, m), 1.34, 1.33(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3195, 3041, 2969, 2936, 2922, 1632, 1597, 1525, 1418, 1377, 1359, 1348, 1253, 1231, 1177, 1161, 1142, 1117, 1085, 821, 787, 648

【0277】実施例155 4-ピペリジノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-piperidinosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 69%

(物性)

無色結晶(mp. 225-228 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.33, 11.09(1H, each-s), 11.31, 10.07(1H, each-s), 8.14, 8.07(1H, each-s), 7.39, 7.34(1H, each-s), 7.18(1H, d, J=8.8Hz), 6.47, 6.42(1H, each-dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.33, 6.31(1H, each-d, J=2.0Hz), 3.29-3.17(4H, m), 2.86-2.37(4H, m), 2.07-1.78(1H, m), 1.60-1.55(6H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 2932, 1663, 1631, 1599, 1556, 1516, 1451, 1358, 1241, 1220, 1121, 1087, 1023, 971, 791

【0278】実施例156 2-ヒドロキシ-6-メチルニコチンアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(2-hydroxy-6-methylnicotinaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 24%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 176-178 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.95, 11.91(1H, each-s), 11.26, 11.22(1H, each-s), 8.25, 8.04(1H, each-s), 7.85, 7.35(1H, each-d, J=7.5Hz), 7.41, 7.34(1H, each-s), 6.12, 5.98(1H, each-d, J=7.5Hz), 2.70-2.48(2H, m), 3.02, 2.48(1H, each-d, J=13.5Hz), 2.74, 2.40(1H, each-d, J=13.5Hz), 2.22, 2.20(3H, each-s), 2.07-1.70(1H, m), 1.37, 1.33(3H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3418, 2933, 1651, 1645, 1557, 1470, 1463, 1455, 1379, 1256, 1209, 1132, 1088, 1061, 777, 584

【0279】実施例157 4-モルホリノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-morpholinosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 79%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 212-214 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.40, 11.14(1H, each-s), 11.37, 10.14(1H, each-s), 8.18, 8.10(1H, each-s), 7.41, 7.36(1H, each-s), 7.25, 7.23(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.51, 6.46(1H, each-dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.39, 6.34(1H, each-d, J=2.0Hz), 3.75-3.68(4H, m), 3.22-3.10(4H, m), 2.90-2.40(4H, m), 2.07-1.78(1H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3459, 3227, 2972, 2929, 1659, 1628, 1556, 1514, 1505, 1454, 1253, 1234, 1192, 1118, 1086, 1047, 981, 894, 840, 788, 667, 625

【0280】実施例158 4-(4-エチル-1-ピペラジニル)サリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-(4-ethyl-1-piperazinyl)salicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 65%

(物性)

淡桃色結晶(mp. 208-222 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.37, 11.11(1H, each-s), 11.33, 10.10(1H, each-s), 8.16, 8.08(1H, each-s), 7.41, 7.36(1H, each-s), 7.22, 7.21(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.50, 6.45(1H, each-dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.37, 6.33(1H, each-d, J=2.0Hz), 3.26-3.14(4H, m), 2.70-2.30(10H, m), 2.06-1.76(1H, m), 1.34(3H, s), 1.03(3H, t, J=7.3Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3455, 3303, 2971, 2935, 2827, 1670, 1629, 1601, 1557, 1515, 1450, 1380, 1356, 1217, 1201, 1161, 1124, 1087, 1058, 1025, 980, 779, 646

【0281】実施例159 4-ピペリジノ-6-ヒドロキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-piperidino-6-hydroxysalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 50%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 240-245 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.27, 11.11(1H, each-s), 10.78, 10.33(1H, each-s), 8.44, 8.34(1H, each-s), 7.40, 7.36(1H, each-s), 5.88, 5.87(2H, each-s), 3.23-3.15(4H, m), 2.85-2.35(4H, m), 2.06-1.76(11H, m), 1.60-1.50(6H, m), 1.34, 1.1.29(3H, each-s) IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3814, 3312, 2933, 2853, 1639, 1597, 1526, 1452, 1417, 1255, 1202, 1121, 1085, 1060, 855, 811

【0282】実施例160 4-ピペリジノ-6-イソプロポキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-piperidino-6-isopropoxysalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazo-  
ne)

収率: 76%

(物性)

淡桃色結晶(mp. 192-195 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.33, 11.16(1H, each-s), 11.96, 11.00(1H, each-s), 8.44, 8.38(1H, each-s), 7.39, 7.34(1H, each-s), 6.04(1H, d, J=2.0Hz), 5.95(1H, d, J=2.0Hz), 4.66(1H, sept, J=6.0Hz), 3.30-3.22(4H, m), 2.80-2.37(4H, m), 2.08-1.77(11H, m), 1.34(3H, s), 1.28(6H, t, J=6.0Hz) IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3396, 3339, 2976, 2933, 1675, 1626, 1596, 1544, 1505, 1452, 1383, 1343, 1261, 1235, 1203, 1173, 1121, 1087, 1062, 997, 931, 923, 860, 812, 474

【0283】実施例161 4-(N-メトキシカルボニルメチル)シクロペンチルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-(N-methoxycarbonylmethyl)cyclopentylaminosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 43%

(物性)

淡紫色油状物

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.32, 11.10(1H, each-s), 11.33, 10.10(1H, each-s), 8.14, 8.06(1H, each-s), 7.42, 7.36(1H, each-s), 7.19, 7.17(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.25, 6.21(1H, each-dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.14, 6.10(1H, each-d, J=2.0Hz), 4.25-4.10(1H, m), 4.08-4.02(2H, m), 3.68(3H, s), 2.90-2.38(4H, m), 2.06-1.78(13H, m), 1.72-1.39(6H, m),

1.34, 1.33(3H, each-s)

【0284】実施例162 o-バニリン3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン( $\alpha$ -vanillin 3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzoylhydrazone) 参考例16で合成した化合物3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド 0.47g(2mmol) 及びo-バニリン 0.30g(2mmol) をエタノール 20mlに溶かし、60°Cで3時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物 0.22g (収率: 30%)を得た。

【0285】(物性)

淡黄色結晶(mp. 218-223 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.79(1H, s), 11.20(1H, s), 8.80(1H, s), 8.66(1H, s), 7.63(2H, s), 7.11(1H, d, J=7.8Hz), 7.02(1H, d, J=7.8Hz), 6.88(1H, t, J=7.8Hz), 3.82(3H, s), 3.42-3.27(2H, m), 1.21(12H, d, J=6.8Hz) IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3465, 3216, 3061, 2961, 1635, 1606, 1576, 1543, 1465, 1358, 1303, 1251, 1210, 1159, 1095, 1078, 982, 944, 835, 778, 732

【0286】実施例163~166

o-バニリンを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例162と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例163 4-ジエチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-diethylaminosalicylaldehyde 3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 64%

(物性)

黄色結晶(mp. 135-138 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.59(1H, s), 11.50(1H, s), 8.72(1H, s), 8.44(1H, s), 7.60(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.8Hz), 6.24(1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 6.13(1H, d, J=2.2Hz), 3.40-3.28(6H, m), 1.21(12H, d, J=6.8Hz), 1.12(6H, t, J=7.0Hz) IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2966, 1633, 1601, 1519, 1470, 1355, 1295, 1249, 1206, 1133, 963, 787, 733

【0287】実施例164 4-ジメチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-dimethylaminosalicylaldehyde 3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 65%

(物性)

黄色結晶(mp. 235-252 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.63(1H, s), 11.53(1H, s), 8.74(1H, s), 8.46(1H, s), 7.60(2H, s), 7.19(1H, d, J=8.8Hz), 6.31(1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 6.17(1H, d, J=2.2Hz), 3.40-3.27(2H, m), 2.96(6H, s), 1.21(12H, d, J=6.8Hz) IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 2962, 1632, 1602, 1523, 1469, 1444, 1356, 1302, 1263, 1209, 1137, 1072, 979, 825, 733

【0288】実施例165 4-イソプロポキシサリチルアルデヒド3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシ



ベンゾイルヒドラゾン(4-isopropoxysalicylaldehyde 3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 75%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 249-256 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.72(1H, s), 11.68(1H, s), 8.77(1H, s), 8.55(1H, s), 7.62(2H, s), 7.35(1H, d, J=8.8Hz), 6.48(1H, dd, J=1.8 and 8.8Hz), 6.45(1H, d, J=1.8Hz), 4.65(1H, sept, J=6.3Hz), 3.40-3.27(2H, m), 1.28(6H, d, J=6.3Hz), 1.21(12H, d, J=6.8Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3419, 3218, 2962, 1634, 1605, 1538, 1508, 1468, 1358, 1333, 1295, 1255, 1203, 1113, 1075, 992, 966, 933, 843, 835, 805, 740, 643

【0289】実施例166 4-ピペリジノ-6-イソプロポキシサリチルアルデヒド3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-piperidino-6-isopropoxysalicylaldehyde 3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 91%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 260-290 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.42(1H, s), 11.65(1H, s), 8.72(1H, s), 8.71(1H, s), 7.61(2H, s), 6.06(1H, d, J=2.0Hz), 5.97(1H, d, J=2.0Hz), 4.72(1H, sept, J=6.0Hz), 3.40-3.30(2H, m), 3.30-3.23(4H, m), 1.62-1.55(6H, m), 1.32(6H, d, J=6.0Hz), 1.21(12H, d, J=7.0Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3418, 3212, 2962, 2936, 1631, 1601, 1553, 1465, 1347, 1206, 1119, 995, 817, 734

【0290】実施例167 o-バニリン3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラゾン(o-vanillin 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionylhydrazone)

参考例17で合成した化合物3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラジド 1.17g(4mmol)及びo-バニリン 0.61g(4mmol)をエタノール 20mlに溶かし、室温で8時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物 1.22g(収率: 72%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 175-185 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.58, 11.25(1H, each-s), 10.92, 9.48(1H, each-s), 8.34, 8.28(1H, each-s), 7.23, 7.08(1H, each-dd, J=1.5 and 8.1Hz), 7.05-6.94(1H, m), 6.97, 6.95(2H, each-s), 6.83, 6.77(1H, each-t, J=8.1Hz), 6.70, 6.67(1H, each-s), 3.81(3H, s), 2.85-2.75(3H, m), 2.55-2.43(1H, m), 1.364, 1.357(18H, each-s)

【0291】実施例168~170

o-バニリンを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例167と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例168 4-ジエチルアミノサリチルアルデヒド3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラゾン(4-diethylaminosalicylaldehyde 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionylhydrazone)

収率: 72%

(物性)

淡褐色結晶(mp. 180-182 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.28, 10.99(1H, each-s), 11.33, 10.15(1H, each-s), 8.11, 8.04(1H, each-s), 7.25, 7.14(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.97, 6.94(2H, each-s), 6.69, 6.67(1H, each-s), 6.23, 6.20(1H, each-dd, J=2.3 and 8.8Hz), 6.09, 6.07(1H, each-d, J=2.3Hz), 3.45-3.30(4H, m), 2.83-2.38(4H, m), 1.37, 1.36(18H, each-s), 1.10, 1.096(6H, each-t, J=7.0Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3589, 2965, 2871, 1664, 1632, 1600, 1559, 1527, 1401, 1355, 1246, 1129, 1016, 962, 826, 784

【0292】実施例169 ピリドキサル3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラゾン(pyridoxal 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionylhydrazone)

収率: 44%

(物性)

黄色結晶(mp. 205-220 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 13.00(1H, brs), 12.56, 11.92(1H, each-s), 8.67, 8.51(1H, each-s), 8.22, 8.20(1H, each-s), 6.97, 6.96(2H, each-s), 6.78-6.67(1H, m), 4.76, 4.73(2H, each-s), 2.61(3H, s), 2.90-2.55(4H, m), 1.36(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3380, 2956, 1697, 1542, 1474, 1435, 1363, 1233, 1167, 1120, 1059, 1039, 769

【0293】実施例170 4-ピペリジノサリチルアルデヒド3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラゾン(4-piperidinosalicylaldehyde 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionylhydrazone)

収率: 88%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 195-197 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.35, 11.05(1H, each-s), 11.32, 10.14(1H, each-s), 8.15, 8.08(1H, each-s), 7.30, 7.19(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.97, 6.94(2H, each-s), 6.69, 6.66(1H, each-s), 6.47, 6.44(1H, each-dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.34, 6.31(1H, each-d, J=2.0Hz), 3.28-3.18(4H, m), 2.82-2.40(4H, m), 1.61-1.55(6H, m), 1.37, 1.36(18H, each-s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3195, 2952, 2862, 1660, 1631, 1600, 1557, 1519, 1435, 1385, 1220, 1163, 1121, 1024, 972, 770, 568

【0294】実施例171 o-バニリン3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシシナモイルヒドラゾン(o-vanillin 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxycinnamoylhydrazone)

アルゴン気流下、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシケイ皮酸 0.83g(3mmol) 及びo-バニリンヒドラゾン 0.50g(3mmol) の塩化メチレン 10ml 溶液に、トリエチルアミン 0.60g(6mmol) 及びビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride) 0.76g(3mmol) を室温で加えた後、更に、室温で12時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール=20:1溶出部を溶媒留去し、トルエンより再結晶を行った後、減圧下で乾燥し、標記化合物 0.37g (収率: 28%)を得た。

(物性)

黄色結晶(mp. 238-245 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.77(1H, brs), 10.96(1H, brs), 8.39(1H, s), 7.58(1H, d, J=16.0Hz), 7.45-7.30(3H, m), 7.13(1H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(1H, t, J=8.0Hz), 6.50(1H, d, J=16.0Hz), 3.82(3H, s), 1.42(18H, s)  
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3197, 2956, 1651, 1621, 1616, 1463, 1426, 1360, 1253, 1207, 1196, 1119, 1091, 1080, 975, 733

【0295】実施例172 4-ジエチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシシンナモイルヒドラゾン(4-diethylaminosalicylaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxycinnamoylhydrazone)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシケイ皮酸 0.47g(1.7mmol)、4-ジエチルアミノサリチルアルデヒドヒドラゾン 0.42g(2mmol) 及び3-(ジエチルホスホリルオキシ)-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン(3-(diethylphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one) 0.60g(2mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に、トリエチルアミン 0.40g(4mmol) を室温で加えた後、更に、室温で18時間撹拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール=30:1溶出部を溶媒留去し、ヘキサン：酢酸エチル=1:1より結晶化を行い、結晶をろ取した。ろ取した結晶を減圧下で乾燥し、標記化合物 0.33g (収率42%)を得た。

【0296】(物性)

黄色結晶(mp. 240-250 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.48(1H, s), 11.37(1H, s), 8.17(1H, s), 7.51(1H, d, J=16.0Hz), 7.37(1H, s), 7.36(2H, s), 7.16(1H, d, J=9.0Hz), 6.48(1H, d, J=16.0Hz), 6.24(1H, dd, J=2.0 and 9.0Hz), 6.11(1H, d, J=2.0Hz), 3.35(4H, q, J=7.1Hz), 1.42(18H, s), 1.11(6H, t, J=7.1Hz)  
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3207, 2965, 1632, 1594, 1519, 1426, 1355, 1242, 1208, 1133, 1022, 787

【0297】実施例173 o-バニリン3-(3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラゾン(o-vanillin 3-(3,5-diisopropyl-4-hydroxyphenyl)propionylhydrazone)

roxyphenyl)propionylhydrazone)

参考例18で合成した化合物3-(3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラジド 0.79g(3mmol) 及びo-バニリン 0.46g(3mmol) を2-プロパノール 20ml に溶かし、8時間加熱環流した。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物 1.03g (収率86%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 85-88 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.58, 11.25(1H, each-s), 10.93, 9.50(1H, each-s), 8.33, 8.28(1H, each-s), 7.80, 7.78(1H, each-s), 7.23, 7.07(1H, each-dd, J=1.5 and 8.0Hz), 7.00, 6.96(1H, each-dd, J=1.5 and 8.0Hz), 6.86-6.74(3H, m), 3.81, 3.80(3H, each-s), 3.26(2H, sept, J=7.0Hz), 2.84-2.74(2H, m), 2.50-2.43(2H, m), 1.13, 1.12(12H, each-s)  
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3444, 3252, 2960, 2867, 1670, 1609, 1470, 1255, 1203, 1153, 1078, 778, 732, 564

【0298】実施例174 4-ジエチルアミノサリチルアルデヒド3-(3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルヒドラゾン(4-diethylaminosalicylaldehyde 3-(3,5-diisopropyl-4-hydroxyphenyl)propionylhydrazone)

o-バニリンを4-ジエチルアミノサリチルアルデヒドに代える以外は実施例173と実質的に同様に処理して標記化合物を製造した。

収率: 77%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 179-183 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.34, 10.98(1H, each-s), 11.27, 10.16(1H, each-s), 8.11, 8.04(1H, each-s), 7.78(1H, s), 7.24, 7.12(1H, each-d, J=9.0Hz), 6.85, 6.82(2H, each-s), 6.23, 6.21(1H, each-dd, J=2.5 and 9.0Hz), 6.09, 6.07(1H, each-d, J=2.5Hz), 3.40-3.20(6H, m), 2.82-2.70(2H, m), 2.45-2.38(2H, m), 1.16-1.08(18H, m)  
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 2964, 1662, 1632, 1599, 1557, 1520, 1471, 1401, 1355, 1247, 1196, 1128, 1077, 1012, 787

【0299】実施例175-183

ベンズアルデヒド又は4-フルオロベンズアルデヒドを他のアルデヒド化合物又はケトン化合物に代える以外は実施例1又は2と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例175 6-イソプロポキシ-4-モルホリノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(6-isopropoxy-4-morpholinosalicylaldehyde 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 96%

(物性)

無色結晶 (mp. >300 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.43(1H, s), 11.72(1H, s), 8.72(1H, s), 7.66(2H, s), 7.50(1H, brs), 6.12(1H, d, J=1.0Hz), 6.01(1H, d, J=1.0Hz), 4.73(1H, sept, J=5.9Hz), 3.74-3.69(4H, m), 3.24-3.18(4H, m), 1.43(18H, s), 1.31(6H, d, J=5.9Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3601, 3444, 3207, 2955, 1630, 1598, 1553, 1506, 1446, 1435, 1347, 1332, 1303, 1239, 1201, 1121, 1071, 1007, 973, 923, 886, 798, 709, 672, 582, 548

【0300】実施例176 4-N-(イソプロポキシカルボニルメチル)イソプロピルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-N-(isopropoxycarbonylmethyl)isopropylaminosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 80%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 209-213 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.59(2H, s), 8.43(1H, s), 7.65(2H, s), 7.50(1H, brs), 7.18(1H, d, J=8.8Hz), 6.22(1H, dd, J=1.6 and 8.8Hz), 6.11(1H, d, J=1.6Hz), 4.96(1H, sept, J=6.4Hz), 4.17(1H, sept, J=6.4Hz), 4.00(2H, s), 1.43(18H, s), 1.22(6H, d, J=6.4Hz), 1.15(6H, d, J=6.4Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3596, 3212, 2969, 1745, 1632, 1601, 1557, 1518, 1465, 1435, 1402, 1359, 1305, 1251, 1239, 1205, 1182, 1144, 1106, 1075, 955, 937, 901, 833, 787, 707, 646

【0301】実施例177 4-N-(メトキシカルボニルメチル)イソプロピルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-N-(methoxycarbonylmethyl)isopropylaminosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 68%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 201-203 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.58(1H, s), 11.57(1H, s), 8.43(1H, s), 7.65(2H, s), 7.51(1H, s), 7.18(1H, d, J=8.8Hz), 6.23(1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.11(1H, d, J=2.0Hz), 3.82(3H, s), 4.17(1H, sept, J=6.3Hz), 4.07(2H, s), 3.68(3H, s), 1.42(18H, s), 1.14(6H, d, J=6.3Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3618, 3444, 3219, 2956, 1754, 1632, 1601, 1552, 1516, 1434, 1359, 1305, 1238, 1203, 1187, 1172, 1140, 1078, 954, 906, 889, 785, 703, 648

【0302】実施例178 4-イソプロポキシ-6-モルホリノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(4-isopropoxy-6-morpholinosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 96%

(物性)

淡黄色結晶(mp. >300°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.58(1H, s), 11.80(1H, s), 8.73(1H, s), 7.63(2H, s), 7.56(1H, s), 6.22(1H, d, J=2.5Hz), 6.14(1H, d, J=2.5Hz), 4.66(1H, sept, J=5.9Hz), 3.81-3.75(4H, m), 2.91-2.85(4H, m), 1.44(18H, s), 1.24(6H, d, J=5.9Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3609, 3444, 2958, 2912, 1636, 1621, 1598, 1567, 1556, 1338, 1302, 1237, 1211, 1179, 1161, 1116, 1029, 1011, 871, 831, 706

【0303】実施例179 5-ジエチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(5-diethylaminosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 84%

(物性)

黄色結晶(mp. 280-288 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.76(1H, s), 10.59(1H, s), 8.59(1H, s), 7.68(2H, s), 7.54(1H, s), 6.83-6.73(3H, m), 3.24(4H, q, J=6.8Hz), 1.44(18H, s), 1.05(6H, t, J=6.8Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3444, 3235, 2967, 1641, 1600, 1580, 1549, 1498, 1435, 1359, 1304, 1274, 1236, 1181, 1141, 1119, 890, 843, 779, 736, 698

【0304】実施例180 3, 5-ジブromoサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3,5-dibromosalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 82%

(物性)

淡黄色結晶(mp. >300°C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.88(1H, brs), 12.26(1H, brs), 8.53(1H, s), 7.78(1H, d, J=2.5Hz), 7.735(1H, d, J=2.5Hz), 7.70(2H, s), 7.62(1H, s), 1.44(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3619, 3218, 3055, 2958, 1639, 1600, 1537, 1444, 1422, 1338, 1302, 1237, 1163, 1120, 1107, 980, 950, 889, 863, 739, 711, 684

【0305】実施例181 3-メトキシ-5-ピペリジノメチルサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3-methoxy-5-piperidinomethylsalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 51%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 193-213 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.78(1H, brs), 10.87(1H, brs), 8.62(1H, brs), 7.67(2H, s), 7.57(1H, brs), 7.04(1H, s), 6.92(1H, s), 3.81(3H, s), 3.35(2H, s), 2.36-2.26(4H, m), 1.55-1.40(6H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3444, 2937, 1645, 1539, 1464, 1435, 1392, 1369, 1301, 1263, 1236, 1162, 1115, 1039, 1010, 992, 889, 865, 844, 701

【0306】実施例182 3-メトキシ-5-モルホ

リノメチルサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(3-methoxy-5-morpholinomethylsalicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 67%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 208-218 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.79(1H, brs), 10.90(1H, brs), 8.63(1H, brs), 7.67(2H, s), 7.55(1H, brs), 7.06(1H, s), 6.95(1H, s), 3.82(3H, s), 3.61-3.55(4H, m), 3.40(2H, s), 2.39-2.32(4H, m), 1.43(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3444, 3235, 2957, 1642, 1548, 1463, 1455, 1435, 1392, 1364, 1237, 1162, 1114, 1069, 1002, 912, 867, 702

【0307】実施例183 5-(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル-3-メトキシサリチルアルデヒド3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン(5-(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl-3-methoxy salicylaldehyde 3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzoylhydrazone)

収率: 63%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 201-210 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.78(1H, brs), 10.92(1H, brs), 8.62(1H, brs), 7.68(2H, s), 7.56(1H, brs), 7.03(1H, s), 6.93(1H, s), 3.82(3H, s), 3.39(2H, s), 2.46-2.25(10H, m), 1.43(18H, s), 0.98(3H, t, J=7.3Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3444, 3252, 2955, 2813, 1646, 1539, 1463, 1454, 1435, 1393, 1365, 1302, 1236, 1164, 1118, 1004, 943, 888, 803

【0308】実施例184 6-イソプロポキシ-4-モルホリノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(6-isopropoxy-4-morpholinosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

参考例2で合成した化合物6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラジド1.11g(4mmol)及び6-イソプロポキシ-4-モルホリノサリチルアルデヒド1.06g(4mmol)を2-プロパノール30mlに溶かし、18時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル:n-ヘキサン=3:2溶出部を溶媒留去し、酢酸エチルを加えて結晶化させ、ろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物1.57g(収率75%)を得た。

【0309】(物性)

無色結晶(mp. 207-210 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.01(1H, s), 11.37(1H, s), 8.46(1H, s), 7.39(1H, s), 6.10(1H, d, J=1.6Hz), 6.00(1H, d, J=1.6Hz), 4.68(1H, sept, J=5.9Hz), 3.73-3.67(4H, m), 3.22-3.17(4H, m), 2.65-2.38(4H, m), 2.05(3H, s), 2.035(3H, s),

1.97(3H, s), 2.04-1.95(1H, m), 1.90-1.78(1H, m), 1.34(3H, s), 1.28(6H, d, J=5.9Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3418, 1973, 2857, 1676, 1625, 1598, 1549, 1505, 1447, 1377, 1338, 1267, 1236, 1197, 1172, 1124, 1113, 1087, 1062, 1006, 930, 922, 884, 671

【0310】実施例185~188

6-イソプロポキシ-4-モルホリノサリチルアルデヒドを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例184と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。実施例185 4-N-(イソプロポキシカルボニルメチル)イソプロピルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-N-(isopropoxycarbonylmethyl)isopropylaminosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 97%

(物性)

淡紫色不定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.34, 10.11(1H, each-s), 11.32, 11.08(1H, each-s), 8.13, 8.06(1H, each-s), 7.40, 7.34(1H, each-s), 7.18, 7.16(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.20, 6.17(1H, each-dd, J=2.5 and 8.8Hz), 6.08, 6.07(1H, each-d, J=2.5Hz), 5.00-4.90(1H, m), 4.20-4.07(1H, m), 3.99, 3.95(2H, each-s), 2.84-2.39(4H, m), 2.07-1.78(11H, m), 1.34, 1.33(3H, each-s), 1.27, (6H, d, J=6.4Hz), 1.14(6H, d, J=6.4Hz)

【0311】実施例186 4-N-(メトキシカルボニルメチル)イソプロピルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-N-(methoxycarbonylmethyl)isopropylaminosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 45%

(物性)

淡紫色不定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.33, 10.11(1H, each-s), 11.32, 11.08(1H, each-s), 8.14, 8.06(1H, each-s), 7.41, 7.36(1H, each-s), 7.19, 7.176(1H, each-d, J=8.8Hz), 6.22, 6.18(1H, each-dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.085, 6.05(1H, each-d, J=2.0Hz), 4.21-4.08(1H, m), 4.06, 4.02(2H, each-s), 3.68(3H, s), 2.84-2.39(4H, m), 2.06-1.78(11H, m), 1.34, 1.33(3H, each-s), 1.13(6H, d, J=6.4Hz)

【0312】実施例187 4-イソプロポキシ-6-モルホリノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(4-isopropoxy-6-morpholinosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 86%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 122-124 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.21, 11.17(1H, each-s), 11.50, 11.41(1H, each-s), 8.52, 8.41(1H, each-s), 7.41, 7.35(1H, each-s), 6.19, 6.16(1H, each-d, J=2.0Hz), 6.12, 6.10(1H, each-d, J=2.0Hz), 4.64(1H, sept, J=6.3Hz), 3.80-3.74(4H, m), 2.87-2.80(4H, m), 2.63-2.41(4H, m), 2.07-1.80(1H, m), 1.34(3H, s), 1.26(6H, d, J=6.3Hz)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3418, 2974, 2929, 2857, 1669, 1653, 1622, 1597, 1567, 1452, 1373, 1343, 1333, 1260, 1213, 1180, 1160, 1113, 1010, 923, 871, 832

【0313】実施例188 5-ジエチルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(5-diethylaminosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 45%

(物性)

黄褐色不定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.50, 11.28(1H, each-s), 10.38, 9.26(1H, each-s), 8.29, 8.20(1H, each-s), 7.40, 7.34(1H, each-s), 6.94-6.64(3H, m), 3.27-3.15(4H, m), 3.00-2.43(4H, m), 2.07-1.79(11H, m), 1.35, 1.33(3H, each-s), 1.06-0.98(6H, m)

【0314】実施例189 3, 5-ジブロモサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3,5-dibromosalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

参考例2で合成した化合物6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラジド1.67g(6mmol)及び3, 5-ジブロモサリチルアルデヒド1.68g(6mmol)をエタノール30mlに溶かし、室温下で18時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物2.61g(収率80%)を得た。

(物性)

淡黄色結晶(mp. 222-228 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.60, 10.73(1H, each-s), 12.00, 11.59(1H, each-s), 8.27, 8.13(1H, each-s), 7.77, 7.61(2H, each-s), 7.41, 7.27(1H, each-s), 2.98-2.48(4H, m), 2.06-1.79(11H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3448, 3198, 3059, 2970, 2939, 1666, 1609, 1560, 1444, 1378, 1345, 1251, 1195, 1172, 1085, 926, 859, 73

8.687

【0315】実施例190~192

3, 5-ジブロモサリチルアルデヒドを他のアルデヒド化合物に代える以外は実施例189と実質的に同様に処理して、以下の化合物を製造した。

実施例190 3-メトキシ-5-ピペリジノメチルサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3-methoxy-5-piperidinomethylsalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 68%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 162-170 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.53, 11.30(1H, each-s), 10.62, 9.34(1H, each-s), 8.33, 8.26(1H, each-s), 7.41, 7.37(1H, each-s), 7.03, 7.01(1H, each-d, J=1.2Hz), 6.91, 6.85(1H, each-d, J=1.2Hz), 3.80, 3.79(3H, each-s), 3.32, 3.30(2H, each-s), 2.93-2.42(4H, m), 2.36-2.25(4H, m), 2.05-1.78(11H, m), 1.55-1.34(6H, m), 1.35(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3433, 3197, 3054, 2934, 1661, 1463, 1373, 1262, 1197, 1162, 1109, 1087, 1037, 991, 950, 855, 779, 753, 731

【0316】実施例191 3-メトキシ-5-モルホリノメチルサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(3-methoxy-5-morpholinomethylsalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 82%

(物性)

無色結晶(mp. 146-150 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.53, 11.30(1H, each-s), 10.63, 9.37(1H, each-s), 8.33, 8.25(1H, each-s), 7.41, 7.36(1H, each-s), 7.05, 7.03(1H, each-d, J=1.2Hz), 6.93, 6.87(1H, each-d, J=1.2Hz), 3.81, 3.80(3H, each-s), 3.60-3.53(4H, m), 3.37, 3.34(2H, each-s), 2.92-2.43(4H, m), 2.37-2.30(4H, m), 2.05-1.78(11H, m), 1.34(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3427, 3200, 2931, 1662, 1557, 1456, 1368, 1262, 1196, 1163, 1113, 1087, 1033, 1004, 914, 866, 794, 752, 731

【0317】実施例192 5-(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル-3-メトキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン(5-(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl-3-methoxysalicylaldehyde 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetylhydrazone)

収率: 73%

(物性)

淡黄色結晶(mp. 175-182 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.53, 11.30(1H, each-s), 10.6

4.9.36(1H, each-s), 8.33, 8.26(1H, each-s), 7.41, 7.39(1H, each-s), 7.02(1H, d, J=1.2Hz), 6.92, 6.85(1H, each-d, J=1.2Hz), 3.80, 3.79(3H, each-s), 3.36, 3.33(2H, each-s), 2.92-2.24(12H, m), 2.05-1.78(11H, m), 1.35(3H, s), 1.00-0.94(3H, m)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3427, 3196, 2971, 2933, 2821, 1680, 1661, 1557, 1463, 1377, 1263, 1198, 1162, 1087, 1009, 803

【0318】実施例193 N'-(2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシベンジル)-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(2-hydroxy-4-isopropoxybenzyl)-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

4-イソプロポキシサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン3.98g (9.3mmol)のメタノール70ml溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム12.0g(4mmol)の水溶液30mlを滴下し、更に1時間氷冷下撹拌した後、室温で16時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で中和し、析出した結晶をろ取した。結晶に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣にヘキサン：酢酸エチル=2:1の混合溶媒を加えて結晶化させ、それをろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 2.91g (収率73%)を得た。

【0319】(物性)

無色結晶(mp. 149-153 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.97(1H, d, J=5.4Hz), 9.71(1H, s), 7.58(2H, s), 7.38(1H, s), 7.03(1H, d, J=8.3Hz), 6.345(1H, d, J=2.5Hz), 6.29(1H, dd, J=2.5 and 8.3Hz), 5.31(1H, q, J=5.4Hz), 4.49(1H, sept, J=5.8Hz), 3.84(2H, d, J=5.4Hz), 1.40(18H, s), 1.24(6H, d, J=5.8)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3634, 3284, 2960, 2872, 1628, 1586, 1540, 1506, 1430, 1313, 1240, 1160, 1120, 1105, 992, 924, 888, 843, 800, 698, 635,

【0320】実施例194 N'-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンジル)-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(4-diethylamino-2-hydroxybenzyl)-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

4-ジエチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 1.32g (3mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.754g(12mmol)のTHF30ml溶液に室温下p-トルエンスルホン酸のTHF溶液10mlを滴下した。室温で3時間撹拌した後、濃塩酸で酸性とし、溶媒を留去した。残渣を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1:1溶出部を溶媒留去し、標記化合物 0.23g (収率17%)を得た。

(物性)

淡褐色不定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.96(1H, brs), 9.33(1H, s), 7.59(2H, s), 7.35(1H, brs), 6.90(1H, d, J=8.3Hz), 6.14(1H, d, J=2.5Hz), 6.07(1H, dd, J=2.5 and 8.3Hz), 5.23-5.14(1H, m), 3.82-3.78(2H, m), 3.26(4H, q, J=7.1Hz), 1.40(18H, s), 1.07(6H, t, J=7.1Hz)

【0321】実施例195 N'-[2-ヒドロキシ-4-N-(メトキシカルボニルメチル)シクロペンチルアミノベンジル]-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(2-hydroxy-4-N-(methoxycarbonylmethyl)cyclopentylaminobenzyl)-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

4-N-(メトキシカルボニルメチル)シクロペンチルアミノサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン1.06g(2mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.503g(8mmol)のTHF20ml溶液を1N塩酸溶液でpH4に調整し、室温で3時間撹拌した後、濃塩酸で酸性とし、溶媒を留去した。残渣を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1:1溶出部を溶媒留去し、標記化合物 0.5g(収率47%)を得た。

【0322】(物性)

無色不定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.97(1H, brs), 9.41(1H, s), 7.58(2H, s), 7.36(1H, s), 6.92(1H, d, J=8.3Hz), 6.14(1H, d, J=2.5Hz), 6.09(1H, dd, J=2.5 and 8.3Hz), 5.25-5.17(1H, m), 4.12-4.00(1H, m), 3.95(2H, s), 3.65(3H, s), 1.92-1.78(2H, m), 1.71-1.35(6H, m), 1.40(18H, s)

【0323】実施例196 N'-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(5-bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

5-ブロモ-3-メトキシサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 2.39g (5mmol)のメタノール70ml溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム9.55g(25mmol)の水溶液30mlを滴下し、更に1時間氷冷下撹拌した後、室温で16時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣にヘキサン：酢酸エチル=1:1の混合溶媒を加えて結晶化させ、それをろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.83g (収率76%)を得た。

【0324】(物性)

無色結晶(mp. 214-220 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.45(1H, d, J=6.0Hz), 9.35(1H, s), 7.56(2H, s), 7.36(1H, s), 7.03-6.98(2H, m), 5.46(1H, q, J=6.0Hz), 3.92(2H, d, J=6.0Hz), 3.80(3H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3627, 3293, 3268, 2956, 1628, 1600, 1581, 1538, 1486, 1272, 1239, 1161, 1119, 1095, 996, 874, 837, 747, 699, 654

【0325】実施例197 N'-(3,5-ジブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(3,5-dibromo-2-hydroxybenzyl)-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

3,5-ジブロモサリチルアルデヒド3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン1.56g(2.96mmol)のTHF 50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.51g(11.84mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.32g (収率84%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 244-246 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.14(1H, brs), 10.19(1H, s), 7.60(3H, s), 7.44(1H, brs), 7.35(1H, s), 5.72(1H, brs), 4.02(2H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3618, 3294, 3239, 2959, 1631, 1599, 1530, 1458, 1432, 1362, 1342, 1313, 1276, 1238, 1155, 1120, 1089, 1026, 989, 956, 899, 858, 771, 685

【0326】実施例198 N'-ピリドキシル-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-pyridoxyl-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

ピリドキサル3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 2.25g(5mmol)のTHF 50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.71g(17.5mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取し、少量の酢酸エチルで洗浄後、減圧下で乾燥し、標記化合物 1.62g (収率78%)を得た。

【0327】(物性)

無色結晶(mp. 243-247 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10.52(1H, brs), 10.19(1H, s), 7.86(1H, s), 7.61(2H, brs), 7.45(1H, brs), 5.62-5.55(1H, m), 5.08(1H, t, J=5.0Hz), 4.49(2H, d, J=5.0Hz), 4.09(2H, d, J=5.6Hz), 2.36(3H, s), 1.41(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3311, 3284, 3107, 2962, 1637, 1601, 1567, 1433, 1418, 1361, 1326, 1302, 1255, 1237, 1115, 1097, 1019, 96, 768, 707

【0328】実施例199 N'-ピリドキシル-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド・塩酸塩(N'-pyridoxyl-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide hydrochloride)

実施例198で合成した化合物 1.77g(4.26mmol)のメタノール20ml溶液に4N塩酸-酢酸エチル溶液1.27mlを加え室温で撹拌した後、酢酸エチルを加えた。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物 1.83g (収率95%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 210-233(dec)°C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10.37(1H, brs), 8.13(1H, s), 7.61(2H, s), 7.50(1H, s), 4.69(2H, s), 4.22(2H, s), 2.60(3H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3623, 3265, 2957, 2710, 1638, 1627, 1600, 1469, 1432, 1391, 1314, 1242, 1159, 1120, 1097, 1014, 887, 855, 766, 742

【0329】実施例200 N'-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide) o-バニリン3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン3.98g(10mmol)のTHF 40ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.24g(20mmol)を加え室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、イソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 3.32g(収率81%)を得た。

【0330】(物性)

無色結晶(mp. 185-188 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.99(1H, d, J=5.8Hz), 9.10(1H, s), 7.58(2H, s), 7.38(1H, brs), 6.86(1H, dd, J=1.0 and 8.0Hz), 6.82(1H, dd, J=1.0 and 8.0Hz), 6.71(1H, t, J=8.0Hz), 5.45-5.38(1H, m), 3.94(2H, d, J=6.3Hz), 3.78(3H, s), 1.39(18H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3626, 3274, 2954, 2872, 1633, 1600, 1589, 1525, 1481, 1430, 1391, 1361, 1348, 1311, 1273, 1239, 1162, 1120, 1083, 1027, 991, 956, 889, 841, 772, 732, 697, 634

【0331】実施例201 N'-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド・メタンスルホン酸塩(N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide methanesulfonate)

実施例200で合成した化合物 0.2g(0.5mmol)、酢酸エ

チル 2ml及びメタンスルホン酸58mg(0.6mmol)の溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒よりろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 196mg(収率79%)を得た。

(物性)

無色結晶(mp. 205-207 °C(dec))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.20(1H, brs), 7.68(1H, s), 7.59(2H, s), 7.00(1H, dd, J=1.5 and 8.0Hz), 6.93(1H, dd, J=1.5 and 8.0Hz), 6.80(1H, dd, J=8.0 and 8.0Hz), 4.29(2H, s), 3.82(3H, s), 2.33(3H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3589, 3423, 2960, 1667, 1600, 1560, 1494, 1439, 1390, 1328, 1276, 1242, 1205, 1157, 1044, 972, 925, 889, 774, 733, 554, 534

【0332】実施例202 N'-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシチオベンゾヒドラジド(N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxythiobenzohydrazide)

3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシチオベンゾヒドラジド 560mg(2mmol)、*o*-バニリン 304mg(2mmol)及び1,2-ジクロロエタン20mlの溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム636mg(3mmol)を加え室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部を溶媒留去し、残渣にヘキサン：酢酸エチル=4：1の混合溶媒を加えて結晶化させ、それをろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物260mg(収率31%)を得た。

【0333】(物性)

淡黄色結晶(mp. 183-186 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.82-11.74(1H, m), 8.83(1H, brs), 7.45(2H, s), 7.37(1H, brs), 7.02-6.94(1H, m), 6.88(2H, d, J=7.8Hz), 6.72(1H, t, J=7.8Hz), 4.12(2H, d, J=6.8Hz), 3.78(3H, s), 1.39(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3562, 3412, 3189, 2956, 1593, 1480, 1423, 1348, 1279, 1222, 1110, 1088, 1007, 890, 841, 782, 714

【0334】実施例203 N'-ピリドキシル-3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシチオベンゾヒドラジド(N'-pyridoxyl-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxythiobenzohydrazide)

3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシチオベンゾヒドラジド 0.84g(3mmol)、ピリドキサル 0.61g(3mmol)、1,2-ジクロロエタン20ml及びTHF 20mlの溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.90g(9mmol)を加え室温で48時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出部を溶媒留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.4g(収率31%)を得た。

【0335】(物性)

無色結晶(mp. 190-192 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 11.72(1H, brs), 9.24(1H, brs), 7.90(1H, s), 7.49(2H, s), 7.39(1H, s), 7.01(1H, brs), 5.24(1H, brs), 4.60(2H, s), 4.25(2H, s), 2.37(3H, s), 1.39(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3417, 3176, 2957, 1430, 1360, 1223, 1155, 1120, 1033, 1017, 888

【0336】実施例204 N'-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzohydrazide)  
*o*-バニリン3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン2.78g(7.5mmol)のTHF 100ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.24g(20mmol)を加え室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 2.65g(収率95%)を得た。

【0337】(物性)

淡紫色結晶(mp. 170-171 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 9.97(1H, d, J=6.3Hz), 9.13(1H, s), 8.58(1H, brs), 7.52(2H, s), 6.86(1H, dd, J=1.0 and 6.8Hz), 6.82(1H, dd, J=1.0 and 6.8Hz), 6.71(1H, t, J=6.8Hz), 5.41(1H, q, J=6.3Hz), 3.95(2H, d, J=6.3Hz), 3.79(3H, s), 3.29(2H, sept, J=6.8Hz), 1.17(12H, d, J=6.8Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ) : 3439, 3294, 2964, 1631, 1587, 1468, 1441, 1308, 1266, 1242, 1127, 1160, 1075, 770, 732

【0338】実施例205 N'-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド・メタンスルホン酸塩(N'-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzohydrazide methanesulfonate)

実施例204で合成した化合物 1.49g(4mmol)、酢酸エ



チル30ml及びメタンスルホン酸0.39g(4mmol)の溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒よりろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.40g (収率75%)を得た。

【0339】(物性)

無色結晶(mp.180-185 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.21(1H, brs), 8.93(1H, brs), 7.52(2H, s), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 6.93(1H, d, J=7.8Hz), 6.80(1H, t, J=7.8Hz), 4.31(2H, s), 3.82(3H, s), 3.32(2H, sept, J=6.8Hz), 2.33(3H, s), 1.17(12H, d, J=6.8Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3452, 2964, 1670, 1603, 1493, 1468, 1441, 1383, 1314, 1276, 1194, 1150, 1048, 931, 775, 733

【0340】実施例206 N' -ピリドキシル-3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド・塩酸塩(N'-pyridoxyl-3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzohydrazide hydrochloride)

ピリドキサル3, 5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 2.89g(7.5mmol)のTHF 100ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム8.48g(40mmol)を加え室温で17時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で酸性とした後、クロロホルムを加えた。析出した結晶をろ取し、減圧下で乾燥し、標記化合物 2.65g (収率83%)を得た。

(物性)

淡黄色結晶(mp.175-213 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.38(1H, s), 8.74(1H, brs), 8.13(1H, s), 7.55(2H, s), 4.69(2H, s), 4.23(2H, s), 3.32(2H, sept, J=6.8Hz), 2.60(3H, s), 1.18(12H, d, J=6.8Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3223, 3082, 2963, 2870, 1619, 1554, 1540, 1468, 1431, 1408, 1389, 1312, 1295, 1214, 1200, 1149, 1052, 1017, 909, 858, 774

【0341】実施例207 N' - (2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルベンジル) -3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(2,5-dihydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzyl)-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルベンズアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 2.09g(4.56mmol)のTHF 50ml溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.86g(18.24mmol)を加え室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.53g (収率25%)を得た。

【0342】(物性)

淡橙色結晶(mp.190-192 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.15(1H, d, J=6.0Hz), 8.72(1H, s), 7.97(1H, s), 7.60(2H, s), 7.38(1H, s), 5.12(1H, q, J=6.0Hz), 3.91(2H, d, J=6.0Hz), 3.74(3H, s), 3.73(3H, s), 2.17(3H, s), 1.40(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3418, 3076, 2955, 1642, 1468, 1428, 1313, 1240, 1120, 1098, 1073, 1025, 966, 915, 888

【0343】実施例208 N' - (2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ピペリジノメチルベンジル) -3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(2-hydroxy-3-methoxy-5-piperidinomethylbenzyl)-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

3-メトキシ-5-ピペリジノメチルサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 2.76g(5.57mmol)のTHF 100ml溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.72g(22.28mmol)を加え室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=9：1溶出部を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.50g (収率54%)を得た。

【0344】(物性)

淡黄色結晶(mp.115-118 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.97(1H, d, J=5.0Hz), 8.96(1H, s), 7.57(2H, s), 7.36(1H, s), 6.76(1H, d, J=1.2Hz), 6.70(1H, d, J=1.2Hz), 5.42-5.35(1H, m), 3.91(2H, d, J=5.4Hz), 3.77(3H, s), 3.27(2H, s), 2.29-2.20(4H, m), 1.46-1.30(6H, m), 1.39(18H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3636, 3292, 2936, 1632, 1601, 1538, 1497, 1454, 1455, 1430, 1391, 1366, 1342, 1299, 1238, 1159, 1119, 1097, 1039, 992, 862

【0345】実施例209 N' - (2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-モルホリノメチルベンジル) -3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N'-(2-hydroxy-3-methoxy-5-morpholinomethylbenzyl)-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

3-メトキシ-5-モルホリノメチルサリチルアルデヒド3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 1.16g(2.33mmol)のTHF 50ml溶液に、ト

リアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.98g(9.32mmol)を加え室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=9：1溶出部を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.0g(収率85%)を得た。

【0346】(物性)

無色結晶(mp.116-120 °C)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3627, 3292, 2955, 1632, 1601, 1538, 1498, 1455, 1430, 1392, 1349, 1330, 1298, 1238, 1154, 1116, 1070, 1035, 1009, 910, 889, 865, 795

【0347】実施例210 N' - [5-(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル] - 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド(N' - [5-(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl-2-hydroxy-3-methoxybenzyl]-3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzohydrazide)

5-(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル-3-メトキシサリチルアルデヒド3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルヒドラゾン 2.25g(4.3mmol)のTHF 50ml溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.64g(17.2mmol)を加え室温で17時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出部を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 0.96g(収率42%)を得た。

【0348】(物性)

無色結晶(mp.119-125 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.97(1H, d, J=5.8Hz), 8.98(1H, s), 7.57(2H, s), 7.37(1H, brs), 6.76(1H, d, J=1.2Hz), 6.70(1H, d, J=1.2Hz), 5.40(1H, q, J=5.8Hz), 3.91(2H, d, J=5.8Hz), 3.77(3H, s), 3.30(2H, s), 2.40-2.10(10H, m), 1.39(18H, s), 0.95(3H, t, J=7.1Hz)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 2954, 2875, 2814, 1634, 1601, 1498, 1430, 1392, 1359, 1344, 1301, 1238, 1162, 1121, 1097, 1013, 941, 889, 858, 801, 695

【0349】実施例211 N' - (2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N' - (2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

o-バニリン6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラ

メチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 2.06g(5mmol)のメタノール50ml溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム6.19g(30mmol)の水溶液20mlを滴下し、更に1時間氷冷下撹拌した後、室温で16時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で中和した後、酢酸エチルを加え不溶物をろ取し、水続いて酢酸エチルで洗浄した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.62g(収率78%)を得た。

【0350】(物性)

無色結晶(mp.178-180 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.40(1H, d, J=5.9Hz), 8.98(1H, s), 7.36(1H, s), 6.84(1H, dd, J=1.5 and 7.8Hz), 6.78(1H, dd, J=1.5 and 7.8Hz), 6.69(1H, dd, J=7.8 and 7.8Hz), 5.32(1H, q, J=5.9Hz), 3.91-3.79(2H, m), 3.77(3H, s), 2.61-2.40(2H, m), 2.33(1H, d, J=13.2Hz), 2.23(1H, d, J=13.2Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.99(3H, s), 1.93-1.84(1H, m), 1.76-1.67(1H, m), 1.27(3H, s)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3483, 3265, 3225, 3080, 2939, 1634, 1555, 1480, 1441, 1378, 1335, 1281, 1258, 1229, 1201, 1184, 1091, 1070, 1010, 943, 928, 858, 775, 735, 597

【0351】実施例212 N' - (2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシベンジル) - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N' - (2-hydroxy-4-isopropoxybenzyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

4-イソプロポキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 3.00g(6.8mmol)のメタノール60ml溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム9.00g(45mmol)の水溶液20mlを滴下し、更に1時間氷冷下撹拌した後、室温で16時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 2.33g(収率77%)を得た。

【0352】(物性)

無色結晶(mp.157-162 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.61(1H, s), 9.40(1H, d, J=6.3Hz), 7.37(1H, s), 6.98(1H, d, J=8.3Hz), 6.315(1H, d, J=2.5Hz), 6.27(1H, dd, J=2.5 and 8.3Hz), 5.23(1H, q, J=6.3Hz), 4.47(1H, sept, J=5.9Hz), 3.81-3.69(2H, m), 2.60-2.40(2H, m), 2.33(1H, d, J=13.2Hz), 2.22(1H, d, J=13.2Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.96(3H, s), 1.92-1.82(1H, m), 1.76-1.66(1H, m), 1.26(3H, s), 1.23(6H, d, J=5.9Hz)

【0353】実施例213 N' - [2-ヒドロキシ-4-N-(イソプロポキシカルボニルメチル)イソプロピルアミノベンジル] - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N' - [2-hydroxy-4-N-(isopropoxycarbonylmethyl)isopropylaminobenzyl]-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide))

4-N-(イソプロポキシカルボニルメチル)イソプロピルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 1.5g(2.93mmol)のメタノール50ml溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム4.5g(118mmol)の水溶液20mlを滴下し、更に1時間氷冷下撹拌した後、室温で16時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部を留去し、標記化合物を淡桃色不定形固体として0.30g(収率20%)を得た。

【0354】(物性)

淡桃色不定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.39(1H, d, J=5.5Hz), 9.32(1H, s), 7.37(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 6.06(1H, d, J=2.5Hz), 6.00(1H, dd, J=2.5 and 8.8Hz), 5.13(1H, q, J=5.5Hz), 4.93(1H, sept, J=6.0Hz), 4.00(1H, sept, J=6.6Hz), 3.85(2H, s), 3.77-3.65(2H, m), 2.60-2.40(2H, m), 2.33(1H, d, J=13.7Hz), 2.23(1H, d, J=13.7Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.96(3H, s), 1.94-1.84(1H, m), 1.76-1.67(1H, m), 1.28(3H, s), 1.20(6H, d, J=6.0Hz), 1.11(6H, d, J=6.6Hz)

【0355】実施例214 N' - [2-ヒドロキシ-4-N-(メトキシカルボニルメチル)シクロペンチルアミノベンジル] - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N' - [2-hydroxy-4-N-(methoxycarbonylmethyl)cyclopentylaminobenzyl]-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide))

4-N-(メトキシカルボニルメチル)シクロペンチルアミノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 2.41g(4.48mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム1.13g(17.92mmol)のTHF 30ml溶液を1N塩酸溶液でpH4に調整し、室温で6時間撹拌した。濃塩酸で酸性

とし、溶媒を留去した。残渣を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：2溶出部を留去し、標記化合物を淡橙色無定形固体として0.3g(収率12%)を得た。

【0356】(物性)

淡橙色無定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.39(1H, d, J=5.0Hz), 9.31(1H, s), 7.36(1H, s), 6.87(1H, d, J=8.3Hz), 6.116(1H, d, J=2.5Hz), 6.07(1H, dd, J=2.5 and 8.3Hz), 5.13(1H, q, J=5.0Hz), 4.11-4.00(1H, m), 3.94(2H, s), 3.77-3.66(2H, m), 3.65(3H, s), 2.60-2.42(2H, m), 2.33(1H, d, J=13.5Hz), 2.23(1H, d, J=13.5Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.97(3H, s), 1.94-1.8(10H, m), 1.28(3H, s)

【0357】実施例215 N' - (5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N' - (5-bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

5-ブロモ-3-メトキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 2.46g(5mmol)の1, 2-ジクロロエタン50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.12g(10mmol)及びTHF 50mlを加え室温で15時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル300mlに溶解させ、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.70g(収率69%)を得た。

【0358】(物性)

淡黄褐色固体(mp. 103-107 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.38(1H, d, J=6.0Hz), 9.20(1H, s), 7.36(1H, s), 6.99(2H, s), 5.40(1H, q, J=6.0Hz), 3.90-3.77(5H, m), 2.60-2.40(2H, m), 2.32(1H, d, J=13.5Hz), 2.21(1H, d, J=13.5Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.95(3H, s), 1.91-1.83(1H, m), 1.75-1.65(1H, m), 1.26(3H, s)  
IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3287, 2934, 1645, 1538, 1489, 1378, 1354, 1296, 1232, 1087, 922, 853, 832, 749, 573

【0359】実施例216 N' - (3, 5-ジブロモ-2-ヒドロキシベンジル) - 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N' - (3, 5-dibromo-2-hydroxybenzyl)-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

3, 5-ジブロモサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 1.61g(2.98mmol)のTHF 50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.52g(11.92mmol)を

加え室温で15時間攪拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部を留去し、標記化合物を無色無定形固体として1.45g (収率90%)を得た。

【0360】(物性)

無色無定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.80(1H, brs), 9.63(1H, s), 7.60-7.55(1H, m), 7.40-7.30(2H, m), 5.71(1H, brs), 3.98-3.89(2H, m), 2.57-2.40(2H, m), 2.35(1H, d, J=14.0Hz), 2.25(1H, d, J=14.0Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.95(3H, s), 1.96-1.84(1H, m), 1.77-1.68(1H, m), 1.28(3H, s)  
IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3296, 2927, 1660, 1538, 1459, 1378, 1339, 1255, 1154, 1086, 1059, 1035, 1007, 920, 858, 685

【0361】実施例217 N'-(2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-6-モルホリノベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチドヒドラジド(N'-(2-hydroxy-4-isopropoxy-6-morpholinobenzyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

4-イソプロポキシ-6-モルホリノサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチドヒドラゾン 2.86g(5.47mmol)の1, 2-ジクロロエタン50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.64g(21.88mmol)を加え室温で15時間攪拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部を留去し、標記化合物を淡黄色無定形固体として0.2g(収率7%)を得た。

【0362】(物性)

淡黄色無定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.51(1H, s), 9.39(1H, s), 7.38(1H, s), 6.00(1H, s), 5.96(1H, s), 5.45-5.30(1H, m), 4.92(1H, sept, J=5.8Hz), 3.85-3.70(2H, m), 3.10-2.95(4H, m), 2.62-2.40(2H, m), 2.32(1H, d, J=13.2Hz), 2.23(1H, d, J=13.2Hz), 2.04(3H, s), 2.02(3H, s), 1.97(3H, s), 1.94-1.84(1H, m), 1.77-1.67(1H, m), 1.65-1.40(6H, m), 1.27(3H, s), 1.24(6H, d, J=5.8Hz)

【0363】実施例218 N'-(2-ヒドロキシ-4, 6-ジイソプロポキシベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチドヒドラジド(N'-(2-hydroxy-4,6-diisopropoxybenzyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

4, 6-ジイソプロポキシサリチルアルデヒド6-ヒド

ロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチドヒドラゾン 2.49g(5mmol)のTHF 50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.22g(20mmol)を加え室温で15時間攪拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部を留去し、標記化合物を淡黄色無定形固体として0.61g (収率24%)を得た。

【0364】(物性)

淡黄色無定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.75(1H, s), 9.39(1H, s), 7.37(1H, s), 5.97(2H, s), 5.35(1H, brs), 4.52-4.42(2H, m), 3.82-3.78(2H, m), 2.62-2.40(2H, m), 2.32(1H, d, J=13.2Hz), 2.23(1H, d, J=13.2Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.97(3H, s), 1.94-1.84(1H, m), 1.77-1.67(1H, m), 1.27(3H, s), 1.25(6H, d, J=5.8Hz), 1.23(6H, d, J=5.8Hz)

【0365】実施例219 N'-ピリドキシル-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチドヒドラジド(N'-pyridoxyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

ピリドキサル6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチドヒドラゾン 2.20g(5mmol)のTHF 50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.18g(15mmol)を加え室温で15時間攪拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解後、ヘキサンを加えて結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物1.64g (収率76%)を得た。

【0366】(物性)

無色結晶(mp. 163-165 °C)

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.42(1H, s), 9.62(1H, d, J=4.0Hz), 7.83(1H, s), 7.37(1H, s), 5.65(1H, dd, J=4.0 and 4.0Hz), 5.04(1H, t, J=5.5Hz), 4.43(2H, d, J=4.0Hz), 4.05-4.00(2H, m), 2.59-2.42(2H, m), 2.36(1H, d, J=13.5Hz), 2.33(3H, s), 2.26(1H, d, J=13.5Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.95(3H, s), 1.95-1.86(1H, m), 1.80-1.69(1H, m), 1.28(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3273, 2931, 1646, 1581, 1456, 1416, 1379, 1288, 1257, 1236, 1229, 1086, 1061, 1033, 1007, 973, 934, 92

2, 899, 777

【0367】実施例220 N'-(2-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N'-(2-hydroxy-4, 6-dimethoxybenzyl)-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

4, 6-ジメトキシサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 1.95g(4mmol)のTHF 50ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.39g(16mmol)を加え室温で15時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部を留去し、標記化合物を淡黄色無定形固体として0.64g(収率33%)を得た。

【0368】(物性)

淡黄色無定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.82(1H, s), 9.41(1H, d, J=5.8Hz), 7.37(1H, s), 6.01(2H, s), 5.30(1H, q, J=5.8Hz), 3.80(2H, d, J=5.8Hz), 3.71(3H, s), 3.68(3H, s), 2.60-2.40(2H, m), 2.32(1H, d, J=13.5Hz), 2.21(1H, d, J=13.5Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.96(3H, s), 1.92-1.83(1H, m), 1.78-1.65(1H, m), 1.26(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3296, 2934, 1624, 1593, 1513, 1456, 1379, 1338, 1255, 1214, 1202, 1149, 1109, 1086, 1057, 1008, 922, 816

【0369】実施例221 N'-(2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N'-(2,5-dihydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylbenzyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-6-メチルベンズアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 2.36g(5mmol)のTHF 30ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.24g(20mmol)を加え室温で15時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：2溶出部を留去し、淡褐色無定形固体を1.56g(収率66%)得た。酢酸エチルに溶解後、4N塩酸-酢酸エチルを加え、塩酸塩化を行い、淡黄色結晶を1.18g(収率70%)得た。

【0370】(物性)

淡黄色結晶(mp. 139-144 °C)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 11.19(1H, brs), 8.30(1H, brs), 4.25-4.18(2H, m), 3.76(3H, s), 3.73(3H, s), 2.58-2.40(4H, m), 2.15(3H, s), 2.05(3H, s), 2.03(3H, s), 1.98(3H, s), 1.92-1.84(1H, m), 1.80-1.70(1H, m), 1.30(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3419, 2938, 1693, 1496, 1471, 1434, 1391, 1259, 1192, 1124, 1100, 1086, 1060, 1006, 957, 921, 852

【0371】実施例222 N'-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ピペリジノメチルベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N'-(2-hydroxy-3-methoxy-5-piperidinomethylbenzyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazine)

3-メトキシ-5-ピペリジノメチルサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 4.14g(8.12mmol)のTHF 100ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム6.89g(32.48mmol)を加え室温で15時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=9：1溶出部を留去し、標記化合物を淡黄色無定形固体として0.93g(収率22%)を得た。

【0372】(物性)

淡黄色無定形固体

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9.46(1H, s), 9.17(1H, brs), 7.39(1H, s), 7.01(1H, s), 6.91(1H, s), 5.34(1H, brs), 3.85(2H, s), 3.80(3H, s), 3.34(2H, s), 2.60-2.40(2H, m), 2.33(1H, d, J=13.5Hz), 2.23(1H, d, J=13.5Hz), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.95(3H, s), 1.92-1.82(1H, m), 1.77-1.30(7H, m), 1.25(3H, s)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3280, 2935, 1651, 1500, 1455, 1378, 1343, 1299, 1254, 1164, 1088, 1060, 1037, 935, 856, 753

【0373】実施例223 N'-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-モルホリノメチルベンジル)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N'-(2-hydroxy-3-methoxy-5-morpholinomethylbenzyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

3-メトキシ-5-モルホリノメチルサリチルアルデヒド6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 2.30g(4.5mmol)のTHF 100ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム3.8g(18mmol)を加え室温で15時間撹拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロ

ホルム：メタノール＝10：1 溶出部を留去し、標記化合物を無色無定形固体として1.85g（収率80%）を得た。

【0374】（物性）

無色無定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.40(1H, d, J=5.8Hz), 8.92(1H, s), 7.38(1H, s), 6.78(1H, s), 6.70(1H, s), 5.30(1H, q, J=5.8Hz), 3.88-3.78(2H, m), 3.77(3H, s), 3.57-3.52(4H, m), 3.31(2H, s), 2.60-2.40(2H, m), 2.35-2.20(6H, m), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.95(3H, s), 1.92-1.84(1H, m), 1.76-1.67(1H, m), 1.26(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3388, 2931, 2863, 1651, 1499, 1456, 1378, 1349, 1294, 1254, 1158, 1114, 1088, 1035, 1008, 918, 865, 796

【0375】実施例224 N'-[5-(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル]-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセトヒドラジド(N'-(5-(4-ethyl-1-piperazino)methyl-2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-acetohydrazide)

5-(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル-3-メトキシサリチルアルデヒド-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-アセチルヒドラゾン 1.57g(2.91mmol)のTHF 100ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.47g(11.64mmol)を加え室温で15時間攪拌した。飽和重曹水で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝10：1 溶出部を留去し、標記化合物を無定形固体として1.10g（収率70%）を得た。

【0376】（物性）

無定形固体

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.40(1H, d, J=5.8Hz), 8.91(1H, s), 7.39(1H, s), 6.76(1H, d, J=1.2Hz), 6.67(1H, d, J=1.2Hz),

5.35-5.28(1H, m), 3.87-3.75(2H, m), 3.76(3H, s), 3.30(2H, s), 2.60-2.18(14H, m), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.95(3H, s), 1.92-1.83(1H, m), 1.76-1.66(1H, m), 1.26(3H, s), 0.96(3H, t, J=7.1Hz)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3390, 2934, 2819, 1651, 1498, 1455, 1378, 1345, 1297, 1254, 1162, 1088, 1012, 939, 922, 855, 801

【0377】実施例225 N'-ピリドキシル-2-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾヒドラジド(N'-pyridoxyl-2-hydroxy-5-methoxybenzohydrazide hydrochloride)

2-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾヒドラジド 1.82g(10mmol)及びピリドキサル 2.03g(10mmol)をエタノール 50ml に溶かし、3時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、残渣をTHF 100mlに溶解後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム8.44g(40mmol)を加え室温で17時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝10：1 溶出部を留去し、淡黄色不定形固体を得た。残渣をメタノールに溶解後、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、結晶化させ、結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、標記化合物 1.28g（収率35%）を得た。

【0378】（物性）

黄色粉末(mp. 190-200 °C(dec))

PMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.40(1H, brs), 10.56(1H, brs), 8.15(1H, s), 7.38(1H, d, J=3.4Hz), 7.02(1H, dd, J=3.4 and 8.8Hz), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 4.72(2H, s), 4.30(2H, s), 3.73(3H, s), 2.62(3H, s)

IR(KBr,  $cm^{-1}$ ): 3251, 3048, 2941, 1607, 1548, 1491, 1466, 1421, 1335, 1291, 1207, 1153, 1079, 1035, 938, 868, 842, 835, 759

以上の実施例で得られたアシルヒドラゾン誘導体(I)の構造を表1～8に示す。

【0379】

【表1】

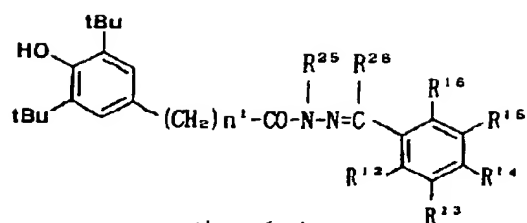


表1 (1)

| 実施例<br>番 号 | $n'$ | $R^{25}$ | $R^{26}$ | $R^{12}$ | $R^{13}$ | $R^{14}$         | $R^{15}$ | $R^{16}$ |
|------------|------|----------|----------|----------|----------|------------------|----------|----------|
| 1          | 0    | H        | H        | H        | H        | H                | H        | H        |
| 2          | 0    | H        | H        | H        | H        | F                | H        | H        |
| 3          | 0    | H        | H        | H        | H        | Cl               | H        | H        |
| 4          | 0    | H        | H        | H        | H        | Br               | H        | H        |
| 5          | 0    | H        | H        | H        | H        | OH               | H        | H        |
| 6          | 0    | H        | H        | H        | H        | MeO              | H        | H        |
| 7          | 0    | H        | H        | H        | H        | NMe <sub>2</sub> | H        | H        |
| 8          | 0    | H        | H        | H        | H        | NO <sub>2</sub>  | H        | H        |
| 9          | 0    | H        | H        | H        | H        | CN               | H        | H        |
| 10         | 0    | H        | H        | H        | H        | Ph               | H        | H        |
| 11         | 0    | H        | Me       | H        | H        | H                | H        | H        |
| 12         | 0    | H        | Et       | H        | H        | H                | H        | H        |
| 13         | 0    | H        | nPr      | H        | H        | H                | H        | H        |
| 14         | 0    | H        | iPr      | H        | H        | H                | H        | H        |
| 15         | 0    | H        | H        | H        | H        | H                | H        | OH       |
| 16         | 0    | H        | H        | H        | H        | H                | OH       | H        |

【0380】

表1 (2)

| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup>  | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 17         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | MeO             |
| 18         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | OAc             |
| 19         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | Me              |
| 20         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | NO <sub>2</sub> |
| 21         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | F               |
| 22         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | CN              |
| 24         | O              | H               | Me              | H               | H               | H                | H               | OH              |
| 25         | O              | H               | H               | H               | H               | OH               | H               | OH              |
| 26         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | OH              | OH              |
| 27         | O              | H               | H               | H               | NO <sub>2</sub> | H                | H               | OH              |
| 28         | O              | H               | H               | H               | MeO             | H                | H               | OH              |
| 29         | O              | H               | H               | H               | Cl              | H                | H               | OH              |
| 30         | O              | H               | H               | H               | Br              | H                | H               | OH              |
| 31         | O              | H               | H               | H               | H               | MeO              | H               | OH              |
| 32         | O              | H               | H               | H               | OH              | H                | H               | OH              |
| 33         | O              | H               | H               | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 34         | O              | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 35         | O              | H               | H               | H               | Cl              | H                | Cl              | OH              |
| 36         | O              | H               | H               | H               | NO <sub>2</sub> | H                | NO <sub>2</sub> | OH              |
| 38         | O              | H               | H               | OH              | H               | OH               | H               | OH              |
| 39         | O              | H               | H               | MeO             | H               | MeO              | H               | OH              |

【0381】



表1 (3)

| 実施例<br>番 号 | n' | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup>   | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 40         | 0  | H               | H               | H               | H               | H                 | H               | NHMe            |
| 42         | 0  | H               | H               | Me              | OH              | MeO               | MeO             | OH              |
| 50         | 0  | Me              | H               | H               | H               | H                 | H               | H               |
| 51         | 0  | Me              | H               | H               | H               | H                 | H               | OH              |
| 52         | 0  | Me              | H               | H               | H               | OH                | H               | OH              |
| 53         | 0  | Me              | H               | H               | H               | H                 | MeO             | OH              |
| 54         | 0  | Me              | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub>  | H               | OH              |
| 55         | 0  | Me              | H               | H               | NO <sub>2</sub> | H                 | H               | OH              |
| 130        | 0  | H               | H               | H               | H               | iPrO              | H               | OH              |
| 131        | 0  | H               | H               | H               | H               | H                 | iPrO            | OH              |
| 133        | 0  | H               | H               | iPr             | H               | H                 | Me              | OH              |
| 134        | 0  | H               | H               | iPrO            | H               | iPrO              | H               | OH              |
| 135        | 0  | H               | H               | H               | H               | NMe <sub>2</sub>  | H               | OH              |
| 136        | 0  | H               | H               | H               | H               | NnPr <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 138        | 0  | H               | H               | H               | H               | ピロリジノ             | H               | OH              |
| 139        | 0  | H               | H               | H               | H               | ピベリジノ             | H               | OH              |
| 141        | 0  | H               | H               | H               | H               | ピホリジノ             | H               | OH              |
| 142        | 0  | H               | H               | H               | H               | * 1               | H               | OH              |
| 143        | 0  | H               | H               | OH              | H               | ピベリジノ             | H               | OH              |
| 144        | 0  | H               | H               | iPrO            | H               | ピベリジノ             | H               | OH              |
| 145        | 0  | H               | H               | H               | H               | * 2               | H               | OH              |

【0382】

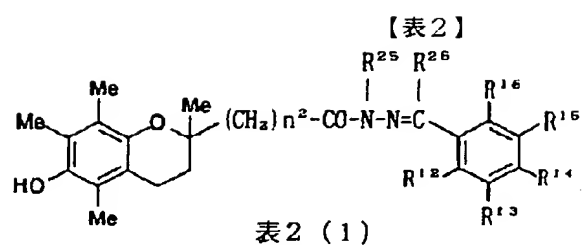
表1 (4)

| 実施例<br>番 号 | n' | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup>  | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 167        | 2  | H               | H               | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 168        | 2  | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 170        | 2  | H               | H               | H               | H               | ピベリジノ            | H               | OH              |

\* 1 : 4-エチル-1-ピベラジニル

\* 2 : (N-メトキシカルボニルメチル) シクロペンチルアミノ

【0383】



| 実施例<br>番 号 | $n^2$ | $R^{25}$ | $R^{26}$ | $R^{12}$ | $R^{13}$        | $R^{14}$ | $R^{15}$ | $R^{16}$        |
|------------|-------|----------|----------|----------|-----------------|----------|----------|-----------------|
| 71         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | H               |
| 72         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | OH              |
| 73         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | OH       | H               |
| 74         | 1     | H        | H        | H        | H               | OH       | H        | H               |
| 75         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | MeO             |
| 76         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | AcO             |
| 77         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | Me              |
| 78         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | NO <sub>2</sub> |
| 79         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | F               |
| 80         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | H        | CN              |
| 82         | 1     | H        | Me       | H        | H               | H        | H        | OH              |
| 83         | 1     | H        | H        | H        | H               | OH       | H        | OH              |
| 84         | 1     | H        | H        | H        | H               | H        | OH       | OH              |
| 85         | 1     | H        | H        | H        | NO <sub>2</sub> | H        | H        | OH              |
| 86         | 1     | H        | H        | H        | MeO             | H        | H        | OH              |
| 87         | 1     | H        | H        | H        | Cl              | H        | H        | OH              |
| 88         | 1     | H        | H        | H        | Br              | H        | H        | OH              |

【0384】

表2(2)

| 実施例<br>番 号 | n <sup>2</sup> | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup>  | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 89         | 1              | H               | H               | H               | H               | MeO              | H               | OH              |
| 90         | 1              | H               | H               | H               | OH              | H                | H               | OH              |
| 91         | 1              | H               | H               | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 92         | 1              | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 93         | 1              | H               | H               | H               | Cl              | H                | Cl              | OH              |
| 94         | 1              | H               | H               | H               | NO <sub>2</sub> | H                | NO <sub>2</sub> | OH              |
| 96         | 1              | H               | H               | OH              | H               | OH               | H               | OH              |
| 97         | 1              | H               | H               | MeO             | H               | MeO              | H               | OH              |
| 98         | 1              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | NHMe            |
| 100        | 1              | H               | H               | Me              | OH              | MeO              | MeO             | OH              |
| 108        | 1              | Me              | H               | H               | H               | H                | H               | H               |
| 109        | 1              | Me              | H               | H               | H               | H                | H               | OH              |
| 110        | 1              | Me              | H               | H               | H               | OH               | H               | OH              |
| 111        | 1              | Me              | H               | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 112        | 1              | Me              | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 122        | 0              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | H               |
| 123        | 0              | H               | H               | H               | H               | H                | H               | OH              |
| 124        | 0              | H               | H               | MeO             | H               | MeO              | H               | OH              |
| 125        | 0              | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 126        | 3              | H               | H               | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 127        | 3              | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |

【0385】

表2(3)

| 実施例<br>番 号 | n <sup>2</sup> | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup>   | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 128        | 2              | H               | H               | H               | H               | H                 | MeO             | OH              |
| 129        | 2              | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub>  | H               | OH              |
| 146        | 1              | H               | H               | H               | H               | iPrO              | H               | OH              |
| 147        | 1              | H               | H               | H               | H               | H                 | iPrO            | OH              |
| 149        | 1              | H               | H               | iPr             | H               | H                 | Me              | OH              |
| 150        | 1              | H               | H               | iPrO            | H               | iPrO              | H               | OH              |
| 151        | 1              | H               | H               | H               | H               | NMe <sub>2</sub>  | H               | OH              |
| 152        | 1              | H               | H               | H               | H               | NnPr <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 154        | 1              | H               | H               | H               | H               | ビロリノ              | H               | OH              |
| 155        | 1              | H               | H               | H               | H               | ビロリノ              | H               | OH              |
| 157        | 1              | H               | H               | H               | H               | ビロリノ              | H               | OH              |
| 158        | 1              | H               | H               | H               | H               | * 1               | H               | OH              |
| 159        | 1              | H               | H               | OH              | H               | ビロリノ              | H               | OH              |
| 160        | 1              | H               | H               | iPrO            | H               | ビロリノ              | H               | OH              |
| 161        | 1              | H               | H               | H               | H               | * 2               | H               | OH              |

\* 1 : 4-エチル-1-ピペラジニル

\* 2 : (N-メトキシカルボニルメチル) シクロペンチルアミノ

【0386】

【表3】

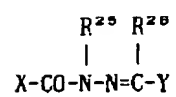
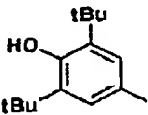
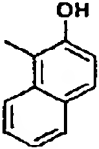
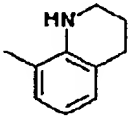
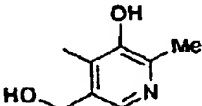


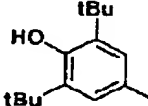






表3(1)

| 実施例<br>番 号 | X   | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y   |
|------------|---|-----------------|-----------------|---|
| 37         |  | H               | H               |    |
| 41         |   | H               | H               |    |
| 43         |   | H               | H               |    |
| 44         |   | H               | H               |  |
| 45         |   | H               | H               |  |

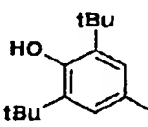
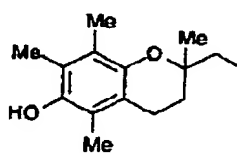
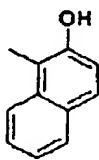
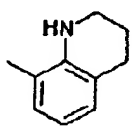
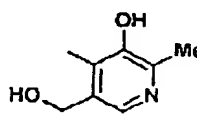

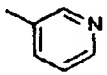
【0387】

表3(2)

| 実施例<br>番 号 | X   | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y  |
|------------|---|-----------------|-----------------|--|
| 46         |  | H               | H               |   |
| 47         |   | H               | H               |   |
| 48         |   | H               | H               |   |
| 49         |   | H               | H               |  |
| 68         |   | H               | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |
| 69         |   | H               | H               | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$             |

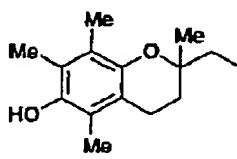
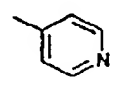



【0388】

表3 (3)

| 実施例<br>番 号 | X   | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y  |
|------------|---|-----------------|-----------------|--|
| 70         |  | H               | H               | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 95         |  | H               | H               |                     |
| 99         |   | H               | H               |                     |
| 101        |   | H               | H               |                    |
| 102        |   | H               | H               |                   |
| 103        |   | H               | H               |                   |

【0389】

表3(4)

| 実施例<br>番 号 | X   | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y  |
|------------|---|-----------------|-----------------|--|
| 104        |  | H               | H               |   |
| 105        |   | H               | H               |   |
| 106        |   | H               | H               |   |
| 107        |   | H               | H               |  |
| 119        |   | H               | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |
| 120        |   | H               | H               | $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$             |

【0390】

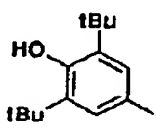
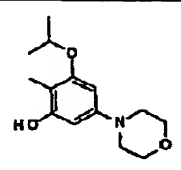
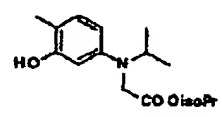
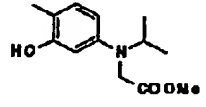
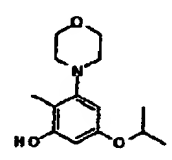
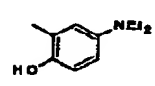
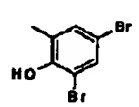


表3(5)

| 実施例<br>番号 | X | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y |
|-----------|---|-----------------|-----------------|---|
| 121       |   | H               | H               |   |
| 137       |   | H               | H               |   |
| 140       |   | H               | H               |   |
| 153       |   | H               | H               |   |
| 156       |   | H               | H               |   |
| 169       |   | H               | H               |   |

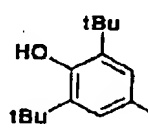
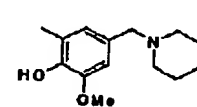
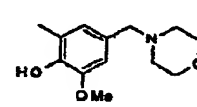
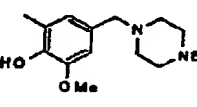
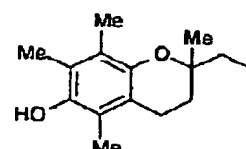
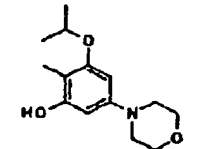
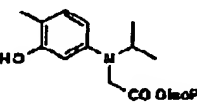
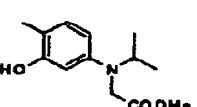
【0391】

表3(6)

| 実施例<br>番 号 | X   | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y   |
|------------|---|-----------------|-----------------|---|
| 175        |  | H               | H               |    |
| 176        |   | H               | H               |    |
| 177        |   | H               | H               |    |
| 178        |   | H               | H               |   |
| 179        |   | H               | H               |  |
| 180        |   | H               | H               |  |

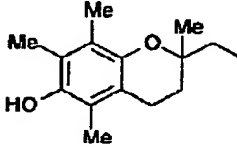
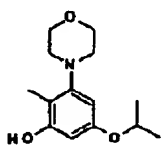
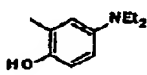
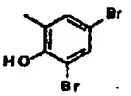
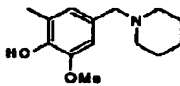
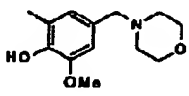
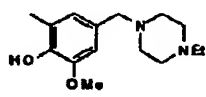
【0392】

表3(7)

| 実施例<br>番 号 | X   | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y   |
|------------|---|-----------------|-----------------|---|
| 181        |    | H               | H               |    |
| 182        |   | H               | H               |    |
| 183        |   | H               | H               |    |
| 184        |  | H               | H               |   |
| 185        |   | H               | H               |  |
| 186        |   | H               | H               |  |

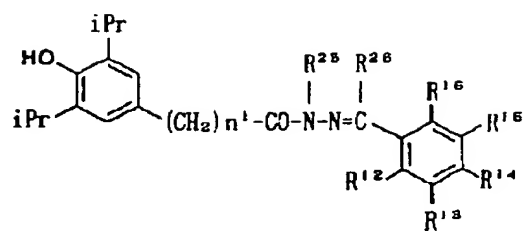
【0393】

表3(8)

| 実施例<br>番 号 | X   | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | Y   |
|------------|---|-----------------|-----------------|---|
| 187        |  | H               | H               |    |
| 188        |   | H               | H               |    |
| 189        |   | H               | H               |    |
| 190        |   | H               | H               |   |
| 191        |   | H               | H               |  |
| 192        |   | H               | H               |  |

【0394】

【表4】



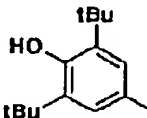
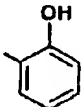
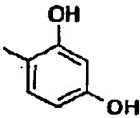
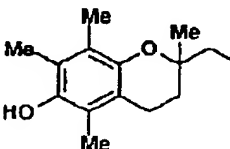
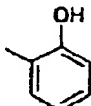
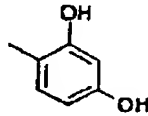
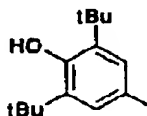
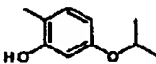
| 実施例<br>番 号 | n <sup>1</sup> | R <sup>25</sup> | R <sup>26</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup>  | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 162        | 0              | H               | H               | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 163        | 0              | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 164        | 0              | H               | H               | H               | H               | NMe <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 165        | 0              | H               | H               | H               | H               | iPrO             | H               | OH              |
| 166        | 0              | H               | H               | iPrO            | H               | EtO              | H               | OH              |
| 173        | 2              | H               | H               | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 174        | 2              | H               | H               | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |

【0395】

【表5】

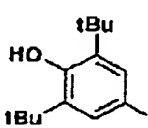
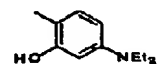
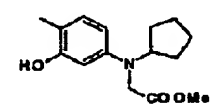
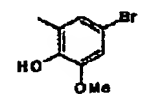
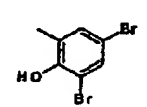
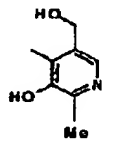
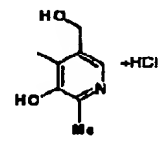


表5(1)

| 実施例<br>番 号 | X   | Z <sup>2</sup> | Y  |
|------------|---|----------------|--|
| 56         |    | O              |   |
| 57         |   | O              |   |
| 113        |   | O              |   |
| 114        |   | O              |  |
| 193        |  | O              |  |

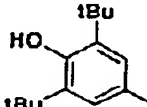

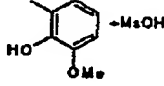

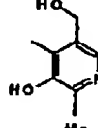
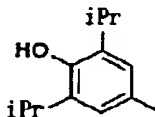

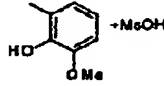
【0396】

表5(2)

| 実施例<br>番 号 | X   | Z <sup>2</sup> | Y   |
|------------|---|----------------|---|
| 194        |  | O              |    |
| 195        |   | O              |     |
| 196        |   | O              |    |
| 197        |   | O              |   |
| 198        |   | O              |  |
| 199        |   | O              |  |

【0397】

表5 (3)

| 実施例<br>番 号 | X   | Z <sup>2</sup> | Y   |
|------------|---|----------------|---|
| 200        |    | O              |    |
| 201        |   | O              |    |
| 202        |   | S              |    |
| 203        |   | S              |   |
| 204        |  | O              |  |
| 205        |   | O              |   |

【0398】

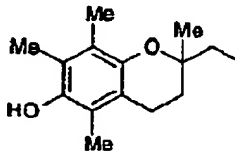
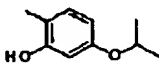
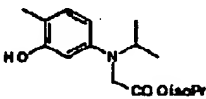
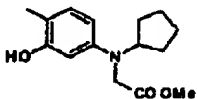
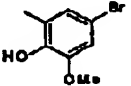
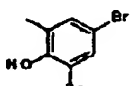
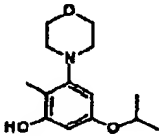


表5(4)

| 実施例<br>番 号 | X | Z <sup>2</sup> | Y |
|------------|---|----------------|---|
| 206        |   | O              |   |
| 207        |   | O              |   |
| 208        |   | O              |   |
| 209        |   | O              |   |
| 210        |   | O              |   |
| 211        |   | O              |   |

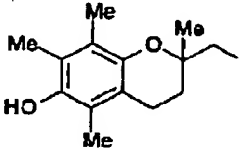
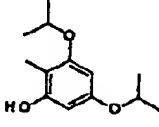
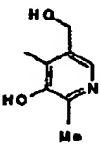
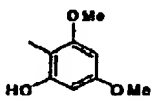
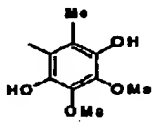
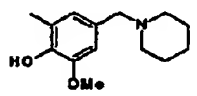
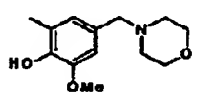
【0399】

表5 (5)

| 実施例<br>番 号 | X   | Z <sup>2</sup> | Y   |
|------------|---|----------------|---|
| 212        |  | O              |    |
| 213        |   | O              |     |
| 214        |   | O              |     |
| 215        |   | O              |   |
| 216        |   | O              |  |
| 217        |   | O              |  |

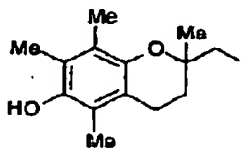
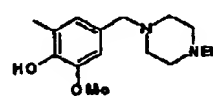
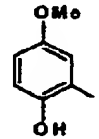
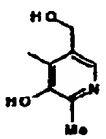
【0400】

表5(6)

| 実施例<br>番 号 | X   | Z <sup>2</sup> | Y  |
|------------|---|----------------|--|
| 218        |  | O              |   |
| 219        |   | O              |   |
| 220        |   | O              |   |
| 221        |   | O              |  |
| 222        |   | O              |  |
| 223        |   | O              |  |

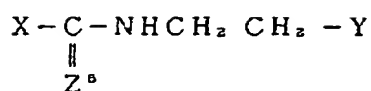
【0401】

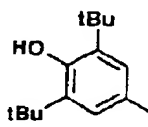

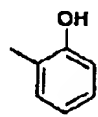
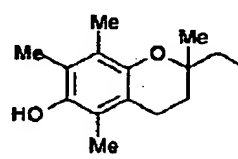

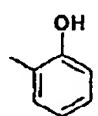
表5(7)

| 実施例<br>番 号 | X   | Z <sup>2</sup> | Y   |
|------------|---|----------------|---|
| 224        |  | O              |   |
| 225        |  | O              |  |

【0402】

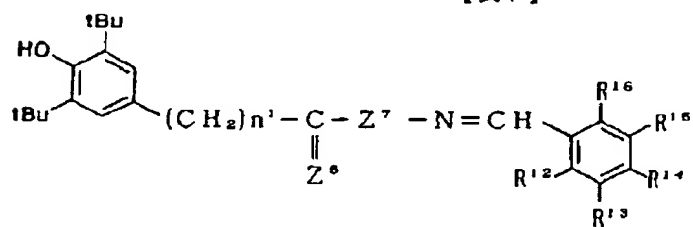
【表6】



| 実施例<br>番 号 | X  | Z <sup>6</sup> | Y  |
|------------|--|----------------|--|
| 58         |   | O              |   |
| 59         |  | O              |   |
| 117        |  | O              |   |
| 118        |  | O              |  |

【0403】

【表7】



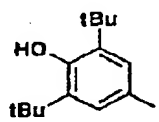
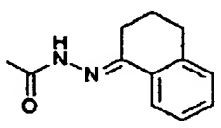
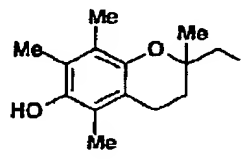
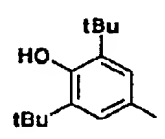
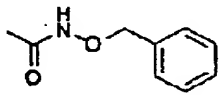
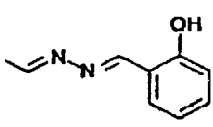
| 実施例<br>番 号 | n <sup>1</sup> | Z <sup>6</sup> | Z <sup>7</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup>  | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 60         | O              | O              | O              | H               | H               | H                | H               | H               |
| 61         | O              | O              | O              | H               | H               | H                | H               | OH              |
| 62         | O              | O              | O              | H               | H               | OH               | H               | OH              |
| 63         | O              | O              | O              | H               | H               | H                | MeO             | OH              |
| 64         | O              | O              | O              | H               | H               | NEt <sub>2</sub> | H               | OH              |
| 65         | O              | O              | O              | H               | NO <sub>2</sub> | H                | H               | OH              |

【0404】

【表8】

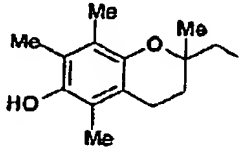
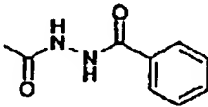
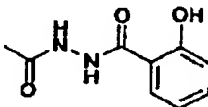
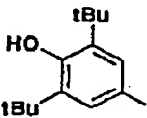
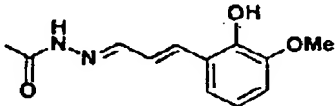
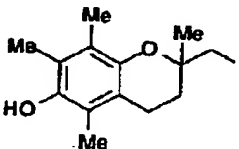
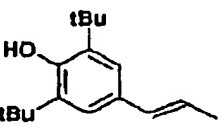
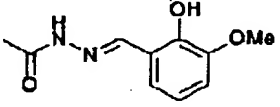
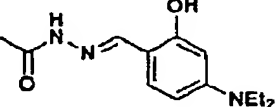
X-W-Y

表8(1)

| 実施例<br>番号 | X   | W-Y   |
|-----------|---|---|
| 23        |  |   |
| 81        |  |   |
| 66        |  |   |
| 67        |   |  |

【0405】

表8(2)

| 実施例<br>番 号 | X   | W-Y  |
|------------|---|--|
| 115        |    |    |
| 116        |   |    |
| 132        |    |    |
| 148        |   |  |
| 171        |  |  |
| 172        |   |  |

【0406】試験例1 アシルヒドラゾン誘導体(I)のメイラード反応阻害作用

アシルヒドラゾン誘導体(I)のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。0.5Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)に、ウシ血清アルブミン及びグルコースをそれぞれ5 µg/ml及び1Mの濃度になるように溶解した。更に、表9記載のアシルヒドラゾン誘導体(I)を溶解した後、37℃で2日間培養した。培養後、培養液中のAGE量を抗AGE抗体(和光純薬)を用いた非競合ELISA法により定量した。非競合ELISA法は、Horiuchi等の方法(Horiuchi S. et al., J. Biol. Chem., 266, 7329-7332(1991))に準じた。

【0407】アシルヒドラゾン誘導体(I)の抑制率は、以下の式より算出した。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{[(Ca-Cb)-(Da-Db)]}{(Ca-Cb)} \times 100$$

Ca: (ウシ血清アルブミン+グルコース) 培養液中のAGE量

Cb: (ウシ血清アルブミン) 培養液中のAGE量

Da: (ウシ血清アルブミン+グルコース+アシルヒドラゾン誘導体(I)) 培養液中のAGE量

Db: (ウシ血清アルブミン+アシルヒドラゾン誘導体(I)) 培養液中のAGE量

種々の濃度におけるアシルヒドラゾン誘導体(I)のAGE生成抑制効果を調べて、IC50値を求めた。なお、対照としてアミノグアニジンについても同様の試験を行った。結果を表9に示す。

【0408】

【表9】

| 実施例番号 | IC50値 (μM) |
|-------|------------|
| 15    | 1.1        |
| 25    | 0.65       |
| 26    | 1.5        |
| 27    | 1.9        |
| 32    | 1.3        |
| 33    | 0.63       |
| 38    | 0.97       |
| 56    | 3.3        |
| 83    | 4.2        |
| 84    | 2.1        |
| 87    | 1.9        |
| 88    | 1.5        |
| 89    | 1.5        |
| 92    | 0.55       |
| 93    | 1.3        |
| 96    | 1.0        |
| 97    | 0.92       |
| 193   | 2.0        |
| 198   | 2.1        |
| 199   | 1.4        |
| 200   | 1.5        |
| 201   | 1.8        |
| 204   | 1.7        |
| 205   | 2.2        |
| 206   | 2.0        |
| 216   | 2.6        |
| 225   | 3.0        |
| 対照    | 100        |

#### 【0409】試験例2 アシルヒドラゾン誘導体(I)の抗活性酸化作用

アシルヒドラゾン誘導体(I)の抗活性酸化作用は以下に述べるような過酸化脂質生成抑制効果を調べるスクリーニング系により確認された。ラット腎組織を0.142M塩化ナトリウムを含む50mM冷リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中でホモジネートし、1000×gで10分間遠心分離した後、その上清をラット腎ホモジネートとした。2mg/mlのラット腎ホモジネート3mlに表10記載のアシルヒドラゾン誘導体(I)を1μMの濃度になるように溶解した。この溶液を37℃で15分間加温した後、35%過塩素酸水溶液を600μl添加し、14000×gで10分間遠心分離した。過酸化脂質の生成量はTBA法に準じて測定した。即ち、得られた上清3mlに0.5%2-チオバルビツール酸(TBA)水溶液を1.5ml添加し、100℃で15分間加熱した。反応液を冷却後、532nmにて比色測定した。標準液には、1,1,3,3-テトラエトキシプロパンのメタノール溶液を用いた。

【0410】アシルヒドラゾン誘導体(I)の抑制率は、以下の式より算出した。

$$\text{抑制率(\%)} = [(Ta - Tb) - (ta - tb)] / (Ta - Tb) \times 100$$

Ta: ラット腎ホモジネートを加温後のTBA値

Tb: ラット腎ホモジネートを加温前のTBA値

ta: (ラット腎ホモジネート+アシルヒドラゾン誘導体(I))を加温後のTBA値

tb: (ラット腎ホモジネート+アシルヒドラゾン誘導体(I))を加温前のTBA値

なお、対照としてアミノグアニジン(1×10<sup>-4</sup>M)についても同様の試験を行った。結果を表10に示す。

【0411】

【表10】

| 実施例番号 | 抑制率(%) |
|-------|--------|
| 33    | 75     |
| 97    | 100    |
| 130   | 66     |
| 135   | 60     |
| 146   | 100    |
| 対照*   | 74     |

\*: 1×10<sup>-4</sup>M

#### 【0412】試験例3 アシルヒドラゾン誘導体(I)の糖尿病性腎症に対する効果

実施例33の化合物を用いて、糖尿病性腎症に対する効果の試験を実施した。糖尿病ラットは、雄性Wistar系ラット(6週令)にストレプトゾトシン(STZ)50mg/kgを静脈内投与して作成し、24時間後に血糖値が200mg/dl以上を示したラットを用いた。このSTZ糖尿病ラットを2群に分け、被検物質投与群(n=6)には、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させた前記化合物100mg/kgを、糖尿病対照群(n=6)には、0.5%メチルセルロース水溶液を5ml/kg投与した。また、無処置の同週令、同系ラットを正常対照群(n=6)とし、0.5%メチルセルロース水溶液を5ml/kg投与した。投与方法は、1日1回3週間の強制経口投与とした。投与3週間後、尿中アルブミン排泄量をELISA法により定量した。結果を図1に示す。

【0413】図1に示すように、糖尿病対照群は正常対照群に比べて、尿中アルブミン排泄量の増加が認められた。これに対して、被検物質投与群では、糖尿病対照群に比べて尿中アルブミン排泄量の抑制効果が認められた。その抑制効果は、糖尿病対照群と比較して57%の抑制であった。

#### 【0414】試験例4 急性毒性試験

実施例33の化合物を用いて、単回経口投与毒性試験を実施した。1群3~4匹の雄性SD系ラットに0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させた前記化合物を経口投与した。投与用量は、500mg/kg、1000mg/kg、2000mg/kg、投与液量は、10ml/kgとした。一般症状の観察及び体重測定を実施し、投与14日目に解剖学的検査を行った。その結果、投薬による死亡は認められず、また、一般症状、体重の推移及び解剖学的検査のいずれにおいても変化は全く認められなかった。

#### 【0415】試験例5 エームス試験

「医薬品毒性試験法ガイドライン」(1989年9月11日、薬審1第24号)に準じて、実施例97の化合物を用いて、復帰突然変異試験(エームス試験(Ames' test))を実施した。即ち、Salmonella typhimuriumの4菌株に前記化合物を加えて培養した後、培地に播種し、培地の復帰変異コロニー数を観察した。S9 Mix(フェノバルビタール及び6-ベンゾフラボンによって酵素誘導されたラット肝臓由来のS9分画の調製液)の有無に

かかわらず、いずれの菌種においても、復帰変異コロニー数の増加をもたらさなかった。よって、前記化合物の変異原性は、陰性と判定された。

【0416】

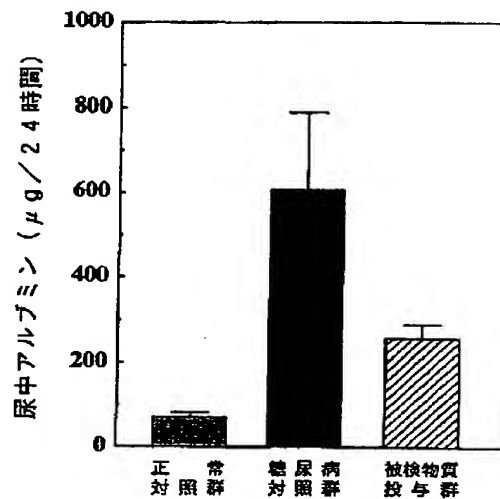
【発明の効果】アシルヒドラゾン誘導体(I)及びその

医薬組成物は、メイラード反応阻害薬及び抗活性酸化薬として有用であり、特に糖尿病の各種合併症や老人性疾患等の疾患に有効である。

【図面の簡単な説明】

【図1】尿中アルブミン排泄量を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/31

31/35

31/40

31/44

31/445

31/47

31/495

31/535

C07C 235/16

243/38

243/40

251/68

251/76

251/80

251/84

251/86

251/88

255/66

259/10

327/56

C07D 213/42

213/64

識別記号

ADP

ADS

ABL

AGZ

FI

A61K 31/31

31/35

31/40

31/44

31/445

31/47

31/495

31/535

C07C 235/16

243/38

243/40

251/68

251/76

251/80

251/84

251/86

251/88

255/66

259/10

327/56

C07D 213/42

213/64

ADP

ADS

ABL

AGZ

A



213/65  
215/14  
295/12

307/52

311/72 1 0 1

333/22

405/12 2 1 3

2 1 5

407/12 3 0 7

409/12 3 1 1

213/65  
215/14  
295/12

307/52

311/72 1 0 1

333/22

405/12 2 1 3

2 1 5

407/12 3 0 7

409/12 3 1 1

A  
Z

(72)発明者 柴山 利恵

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社創薬研究所内